

JEAN-MARIE DIANCOURT

**LES SEPTICEMIES A CANDIDA
APRES POSE DE CATHETERS
DANS UN SERVICE DE MEDECINE GENERALE**

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 17 JANVIER 1973

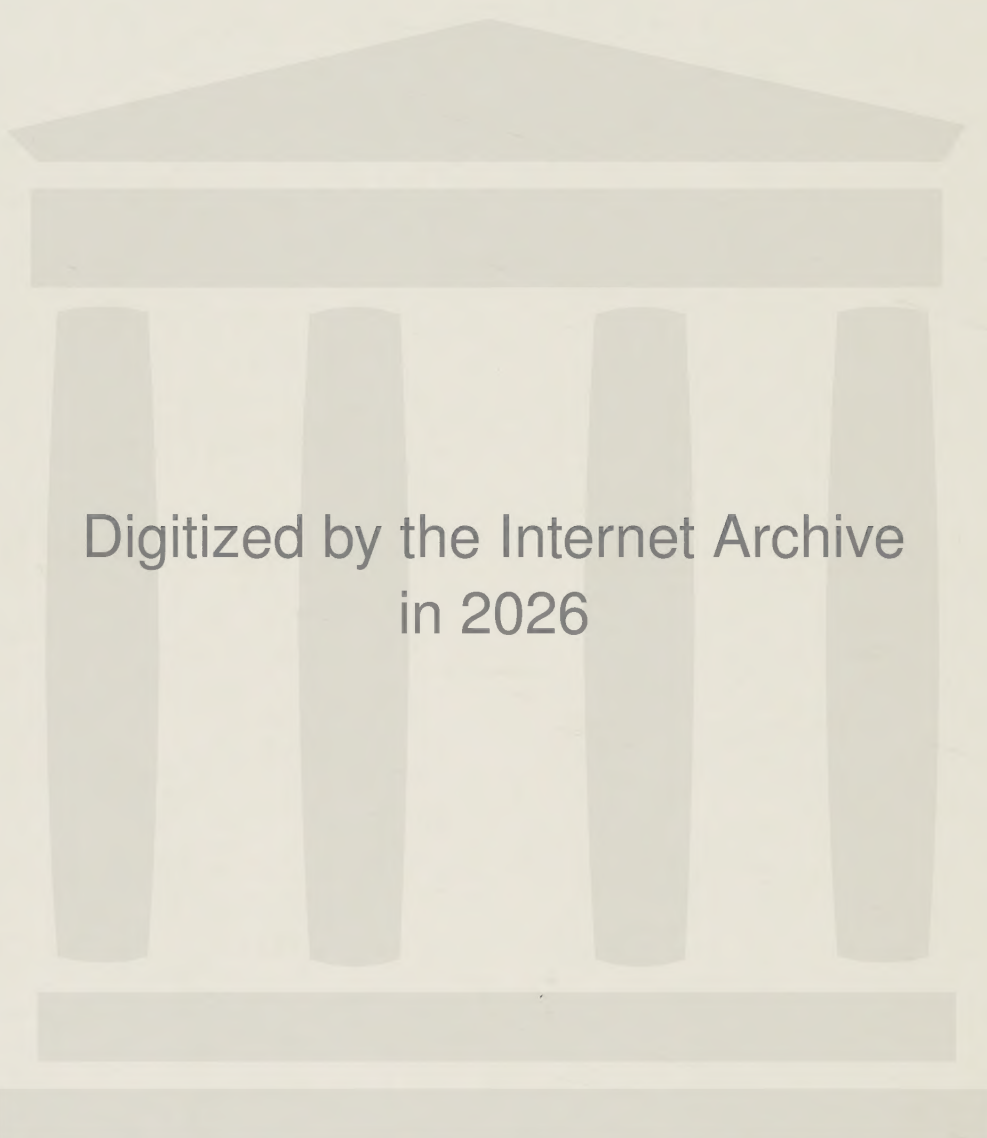
Président de Thèse : Mr. le Professeur A. LORRIAUX

Juges

: Mlle le Professeur J. ORFILA

: Mr. le Professeur J. P. MIZON

: Mr. le Professeur C. PIUSSAN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551524_0002

JEAN-MARIE DIANCOURT

**LES SEPTICEMIES A CANDIDA
APRES POSE DE CATHETERS
DANS UN SERVICE DE MEDECINE GENERALE**

THESE

**POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT**

LE 17 JANVIER 1973

Président de Thèse : Mr. le Professeur A. LORRIAUX

Juges

: Mlle le Professeur J. ORFILA
: Mr. le Professeur J. P. MIZON
: Mr. le Professeur C. PIUSSAN

Jean-Marie GIANCOURT

LES SEPTICEMIES A CANDIDA

APRES POSE DE CATHETERS

DANS UN SERVICE DE MEDECINE GENERALE

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 17 JANVIER 1973



ETUDE DE LA SEPTICEMIE A CANDIDA

APRES POSE DE CATHETERS

DANS UN SERVICE DE MEDECINE GENERALE

PAR JEAN-MARIE GIANCOURT

Je dédie cette thèse à la mémoire

DE MON PERE

ta vie, faite de labeur, de droiture et de
bonté demeurera toujours pour moi le
plus beau des exemples.

Ce jour devrait être pour toi plus que
pour moi une récompense.

A MA FEMME

sans l'amour et la présence de laquelle je n'aurais su
mener à bien ce travail, et qui en toutes circonstances
a su me soutenir et m'aider dans la réalisation de cet
ouvrage.

A MA MERE

qu'elle trouve ici un bien faible témoignage de mon
affection et de ma reconnaissance.

A MON FRERE.

A MA FAMILLE.

A MA BELLE-FAMILLE.

A TOUS MES AMIS.

Avec ma profonde affection.

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Alfred LORRIAUX,
Professeur titulaire de la Chaire de Clinique Médicale,
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service,
Officier de l'Ordre des Palmes Académiques,
Chevalier de l'Ordre National du Mérite.

Comme étudiant dans votre service, nous avons
bénéficié de la clarté de votre enseignement.

Vos qualités de clinicien, votre profonde humanité
auprès du malade et votre grande gentillesse nous
ont profondément marqué.

Nous vous remercions vivement de l'aide efficace
que vous nous avez apportée pour la réalisation
de ce travail.

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse.

Puisse ce travail être le témoignage de notre
respectueuse reconnaissance.

A NOTRE JUGE

Mademoiselle le Professeur Jeanne ORFILA,
Professeur titulaire de la Chaire de Microbiologie,
Biologiste des Hôpitaux,
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques.

Vous nous avez conseillé et guidé avec beaucoup
de gentillesse tout au long de nos études.

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous
nous faites en acceptant d'être notre juge.

Soyez assuré de notre profonde gratitude et de
notre respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MIZON,
Professeur titulaire à titre personnel,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques.

Nous sommes très touché de l'accueil que vous nous
avez toujours réservé et de l'attention que vous nous
portez.

Qu'il me soit permis de vous exprimer mon admiration
et mon profond attachement.

Monsieur le Professeur Charles PIUSSAN,
Maître de Conférence agrégé de Pédiatrie,
Médecin des Hôpitaux.

Nous avons trouvé près de vous sympathie et
encouragements.

Veuillez trouver ici l'expression de nos sentiments
reconnaissants.

A

Monsieur le Professeur Gérard PERDU,
Professeur titulaire de la Chaire d'Anatomie,
Chef de Service de Chirurgie Générale,
Chirurgien des Hôpitaux,
Doyen honoraire de la Faculté de Médecine & Pharmacie d'Amiens,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Commandeur de l'Ordre des Palmes Académiques.

Monsieur le Professeur Jean BAILLET,
Maître de Conférence agrégé de Médecine Expérimentale,
Médecin des Hôpitaux.

Monsieur le Professeur Pierre LEVI-VALENSI,
Professeur sans Chaire de Pneumo-Phtisiologie,
Médecin des Hôpitaux.

INTRODUCTION

Les septicémies fréquentes liées au cathéter de perfusion sont d'actualité.

A Toulouse, en mai 1972, elles ont fait l'objet du rapport inaugural de la Société de Réanimation.

Nous n'avons pas la prétention de faire une étude complète sur ce sujet, mais, d'apercevoir certains problèmes posés par le Candida.

Ces infections mycosiques représentent d'après une série d'observations de VIC DUPONT, 44, 4 % des septicémies.

Nous rechercherons surtout à être utile devant un cas clinique pouvant faire penser à une septicémie.

Après un rappel des manifestations cliniques, nous établirons un dépistage grossier des données de biologie classique et moderne.

Les observations personnelles seront analysées après une étude des différentes étiologies.

L'étude des conditions de survenue des septicémies à Candida sur perfusion nous permettra d'examiner le cathéter et le malade.

Enfin, à la faveur des arguments cliniques, biologiques, étiologiques et thérapeutiques, nous donnerons quelques conséquences pratiques sur l'utilisation des cathéters.

HISTORIQUE

—

C'est en 1832, au cours d'une épidémie de choléra, que l'Ecossais LATTA Thomas, eut l'audace d'injecter à l'aiguille dans une veine, en 12 heures, 6 litres d'eau distillée, additionnée de muriate et de sous-carbonate de soude "pour rétablir le sang dans son état naturel".

Deux phlébites au point d'injection, compliquées de pyohémie furent rapportées l'année suivante sur 90 cas de choléra.

"Les formes viscérales profondes du muguet", comme le signale PARROT, en 1877, étaient les seules septicémies à candida décrites.

En 1940, JOACHIN et POLAYES rapportent un cas d'endocardite à candida, d'origine exogène, avec de multiples localisations métastatiques, survenu chez un héroïfomane.

Le même candida isolé de 11 hémocultures était retrouvé dans la drogue du malade.

L'utilisation du cathétérisme veineux pour administration médicamenteuse continue, ne devient fréquente qu'à partir de 1945.

Dès lors, les observations de septicémies fongiques d'inoculation veineuse vont se multiplier.

En 1953, BROWN signale plusieurs cas de septicémies à candida, avec antibiothérapie massive par perfusion.

KOELLE et PASTOR publient en 1956 la première endocardite à candida sur valvulotomie.

Enfin, dès 1960, plusieurs auteurs, dont ROBERTS notent l'existence d'abcès sous-cutanés à candida, autour du cathéter intra-veineux à l'origine de septicémies.

CHAPITRE I

MANIFESTATIONS GÉNÉRALES

DES SEPTICÉMIES A CANDIDA

RAPPEL DES MANIFESTATIONS CLINIQUES

La clinique des septicémies à candida est pauvre par sa sémiologie. Elle est complexe par les confusions, existant entre la lévurémie et l'état septicémique.

Nous allons essayer d'isoler successivement :

- l'état septicémique pur,
- l'état septicopyohémique,
- les lévurémies.

A) L'ETAT SEPTICEMIQUE pur se caractérise par une décharge continue de candida dans l'organisme à partir d'une porte d'entrée. Cette forme clinique, peu fréquente (7 à 10 % d'après BASTIN et SICARD) est parfois précédée de muguet ou de lymphangite. Le processus septicémique vient s'inscrire en surimpression de la maladie polytraitée.

1) La fièvre est le signe le plus constant. Elle peut apparaître sous forme d'un simple décalage thermique nocturne, récidivant, précédant souvent une hyperthermie. Elle peut se traduire d'emblée par une explosion avec plusieurs clochers oscillants à 39°C-40° C dans la même journée. Ce signe capital permet la pratique d'hémocultures indispensables au diagnostic.

2) Les frissons accompagnent fréquemment la fièvre.

3) L'altération de l'état général, variable chez l'adulte, est plus constante chez l'enfant. ASCHCRAFT et LEAPE signalent qu'une cassure de la courbe de poids chez un nourrisson, alimenté parentéralement, peut être le point de départ d'une septicémie.

4) La splénomégalie est très rarement retrouvée dans la littérature.

5) Les signes cutanés observés par PERCEBOIS avec rash maculo-papuleux et pétéchial sont exceptionnels. SATGE les constate plus fréquents chez l'enfant.

6) Les accidents cardio-vasculaires à type de collapsus, tachycardie, tachypnée, sont relativement courants.

B) L'ETAT SEPTICO-PYOHÉMIQUE n'est que l'évolution de l'état septicémique pur. Les décharges intermittentes mycosiques se greffent sur certains organes et constituent des foyers secondaires métastatiques.

Les signes cliniques se majorent. L'altération de l'état général devient constante. Le diagnostic repose sur les hémocultures, mais aussi sur l'autopsie.

1) L'atteinte rénale est une des localisations les plus fréquentes. LEHNER la retrouve 40 fois sur 45 autopsies de sujets décédés de candidoses disséminées.

- La pyélonéphrite, résultant de l'atteinte rénale, se traduit par une pyurie, candidurie et hématurie souvent associées. L'augmentation de l'urée sanguine est fréquente. L'évolution de cette atteinte est liée à la présence d'abcès rénaux. Elle peut rester latente, se compliquer d'hydronéphrose ou être le point de départ de nouvelles décharges septicémiques d'après GRESHAM.

DROUHET, nous signale que l'abondance des levures dans les urines est généralement parallèle à l'intensité de l'atteinte rénale.

L'uroculture est donc un élément indirect assez fidèle à l'apport du diagnostic.

D'autres formes d'atteinte rénale ont été décrites depuis la simple candidurie à l'anurie grave, par blocage tubulaire, décrite par TAYLOR et RUNDLE en passant par la périnéphrite.

2) Les localisations digestives

- Le muguet buccal, stomacal, pharyngo-oesophagien, constitue bien plus souvent une origine de septicémie plutôt qu'une conséquence.

- Les mycoses intestinales avec leurs diarrhées profuses à candida peuvent être la source de localisations métastatiques. L'érosion progressive des granulomes mycéliens de la paroi intestinale peut provoquer des perforations.

- HUGUENARD décrit un cas de cholécystite aiguë à candida.

- Dans une série de septicémie fongique d'origine digestive, LOURIA retrouve à l'autopsie 25 % d'abcès hépatiques et 15 % d'abcès pancréatiques.

3) Les localisations cutanées sont des abcès sous-cutanés apparus au point de pénétration d'une veine perfusée. Les candida mis en évidence par hémocultures sont souvent retrouvés dans le pus de l'abcès et à la culture du cathéter.

VIALATTE considère que l'antibiothérapie et la corticothérapie entraînent une exacerbation de la mycose dont l'agent va se fixer au niveau de la veine traumatisée par la perfusion.

4) Les manifestations pulmonaires d'après HURLEY et PATH se traduisent par des broncho-pneumonies et des pneumonies une fois sur trois. Le tableau clinique est celui d'une pneumonie aiguë fébrile.

HERVOUET montre que l'on peut rencontrer une évolution

lente en six mois avec hémoptysie foudroyante.

FOUCAULT puis LE LOURD en 1971 décrivent des cas de pleurésies hémorragiques à candida d'origine hématogène avec 50 % d'éosinophile.

5) L'atteinte cardiaque est extrêmement grave

Depuis la première description d'endocardite en 1956 par KOELLE et PASTOR, le nombre n'a fait que s'accroître. Le tableau clinique de l'endocardite à candida est superposable à celui des endocardites bactériennes. L'évolution est souvent fatale en deux mois. BASTIN et SICARD citent un cas ayant persisté deux ans. La défaillance cardiaque et les embolies artérielles viennent compliquer l'état précaire.

GARIN puis RICHET signalent la possibilité d'atteinte cardiaque. Des anomalies électriques des ondes T négatives d'aspect ischémique intéressent toute la surface du cœur, durant l'hospitalisation d'un malade. Des ondes Q3 profondes s'inscrivaient sur le tracé, sans collapsus, ni défaillance cardiaque antérieure.

6) Les localisations oculaires du candida par voie hématogène affectent préférentiellement la rétine, signale François JULES. Elles sont redoutables, et CHAPTAL insiste sur leur recherche systématique.

En 1969, CORDIER recense 17 cas durant les 25 dernières années. L'implantation ne se fait jamais au niveau du segment antérieur, et elle reste souvent unilatérale. On note parfois une réaction inflammatoire de l'uvée antérieure accompagnant la localisation rétinienne.

Au cours d'une étude expérimentale chez l'animal, par injection intra-veineuse de Candida Albicans, HOFFMAN montre que la formation du granulome, caractérisée par une réaction hystiocytaire, débute dans la chambre choroidale. La rétine est ensuite envahie passivement, puis l'humeur vitrée. La panophtalmie conduit à l'énucléation.

Cliniquement, après une baisse de l'acuité visuelle, le malade présente une conjonctivite qui évoluera vers l'irido-cyclite.

Le fond d'oeil décèle une chorio-rétinite diffuse, avec des foyers plus ou moins confluents, d'aspect floconneux.

L'embolie rétinienne peut revêtir aussi l'aspect d'une hémorragie rétinienne, siégeant au pôle postérieur, avec un centre blanc.

PONTONNIER considère que l'uvéite antérieure, de type iritis fibrineux, est vraisemblablement d'origine allergique. Elle serait la preuve d'un foyer candidique dans l'organisme.

7) Les lésions neuro-méningées sont assez rares.

- Les méningites réalisent un syndrome méningé, aigu ou subaigu. Le liquide céphalo-rachidien clair ou purulent, met en évidence des candida, une hyper-albuminorachie, avec un abaissement du taux des chlorures et des sucres. Une réaction lymphocytaire est souvent retrouvée, mais, APPLEYARD et LLOYD rapportèrent un cas avec 92 % de polynucléaires sur 1 500 éléments.

- Les encéphalites de diagnostic délicat peuvent en imposer pour une tumeur cérébrale, évoluant vers le coma.

L'examen anatomo-histologique met en évidence des granulomes mycéliens.

8) Certaines localisations osseuses d'apparition tardives, ont été décrites chez l'enfant.

CHAPTAL cite deux cas de réactions articulaires, constituant de véritables ostéo-arthrites à candida, nécessitant un curetage.

C) LA LEVUREMIE se définit comme un passage bref, unique, transitoire, de candida dans le sang, n'entraînant pas par lui-même de manifestation générale.

Un certain nombre d'observations publiées ne correspondant en réalité qu'à des lévurémies.

Suivant la résistance du malade, un foyer infectieux local peut être à l'origine d'une simple lévurémie ou constituer la porte d'entrée d'une authentique septicémie.

LES DONNEES DE BIOLOGIE CLINIQUE ET MODERNE

A) LES ASPECTS MYCOLOGIQUES

1) Le Candida

L'embranchement des tallophytes fait partie de la classe des bactéries, des algues et des champignons.

Le genre candida du groupe des champignons, lévuriformes, anascospores se reproduit asexuellement par blastospores. Parmi les 3 familles de levures, les candida appartiennent aux cryptococcaceae, sous-famille des cryptococcoïdeae. Monocellulaires dans les éléments liquides, ils sont susceptibles de donner naissance, dans certains milieux, à des formations mycéliennes.

Quelque 35 espèces de candida sont des saprophytes habituels de l'organisme humain. Une huitaine d'entr'elles sont parfois responsables d'affections graves, notamment de septicémies.

2) L'examen direct de préparations fraîches au microscope permet d'apercevoir le candida sous forme de levures ovales ou arrondies de 2 à 4 μ bourgeonnantes, à paroi mince, accompagnées ou non de mycélium. Ces filaments formés d'articles de longueurs variables, à extrémités arrondies mesurent de 3 à 5 μ de diamètre. Parfois, deux articles se trouvent être dans le prolongement l'un de l'autre. Au point de jonction, on observe souvent quelques éléments bourgeonnants. L'acide périodique Schiff (P. A. S.) colore en rouge-violet ces levures.

3) Les cultures seules permettent l'identification de l'espèce. L'ensemencement du candida se pratique sur gélose glucosée de SABOURAUD, additionnée de chloramphénicol.

a) Les caractères morphologiques mettent en évidence le Candida Albicans.

. le milieu P.C.B. (pomme de terre, carotte, bile) permet rapidement la filamentation et la production de chlamydospores caractéristiques du Candida Albicans.

. la filamentation de TASCHDJIAN dans le sérum du Candida Albicans est obtenue en 4 heures à 37° C. Récemment, DOLAN et IHRKE, avec leur test de germination en tube, identifient le Candida Albicans à 94 % en 3 heures d'incubation avec du sérum de mouton et une goutte de nigrosine, sur lame.

b) Les caractères physiologiques identifient les autres espèces.

. la sensibilité à l'actidione retarde de 24 heures la croissance de certaines espèces.

. la réduction des sels de tétrazolium colore en blanc le Candida Albicans et en rouge-violet le Candida tropicalis.

. l'auxanogramme du carbone étudie l'assimilation des sucres par la méthode des disques de papier en vue de la croissance des levures.

. le zymogramme apprécie le pouvoir fermentatif des sucres par l'acidification du milieu et le dégagement de gaz en milieu faiblement gélosé avec indicateur de Ph.

Le tableau n°1 résume les différents tests d'identifications utilisés. Les tests spécialisés comme l'auxanogramme et le zymogramme ne sont pas nécessaires pour le Candida Albicans.

TABLEAU N°1

A = acidité
G = gaz

(D'après DROUHET)

REPONSES	En 4 heures		En 24 heures				En 48 heures							
ESPECES	En 4 heures	Milieux gélosés				Auxanogramme				Zymogramme				
	Lévures + sérum de mouton	37° (Filamentation positive)	P.C.B. (Chlamydes- pores +)	Sabouraud + Actidione (Croissance+ Inhibition 0)	Sabouraud +	Glucose	Maltose	Lactose	Saccharose	Glucose	Saccharose	Maltose	Lactose	Raffinose

La découverte en 24 heures - 48 heures d'une espèce par ces tests ne veut pas dire pour cela que la levure soit pathogène.

B) DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE CLASSIQUE

1) L'hémoculture est l'élément essentiel du diagnostic. Elle permet d'isoler le candida. Elle se pratique de préférence sur milieu de SABOURAUD liquide et citraté. Le bouillon ordinaire permet l'isolement des candida, mais le développement est plus lent. L'adjonction d'une ampoule de 10 ml de glucose à 20 % pour 100 ml de bouillon avec un antibiotique à large spectre, facilite le développement. Ensuite, les hémocultures positives seront repiquées sur gélose de SABOURAUD.

PERCEBOIS considère que le résultat de l'hémoculture n'a de valeur que confronté aux réalités cliniques.

Il semble bien que l'on doit exiger plusieurs hémocultures positives pour pouvoir affirmer la septicémie.

2) Autres prélèvements

- L'uroculture avec ou non pyurie prend un intérêt particulier en l'absence de candidose locale ou de contamination extérieure et permet de suspecter le passage de levure dans le sang et leur élimination rénale. Une hématurie, associée à la candidurie, précise vraisemblablement l'atteinte rénale. DEBRE et LELONG ont pu considérer qu'une uroculture positive chez un nourrisson était un test suffisant pour diagnostiquer une septicémie.

- Une culture positive du cathéter, le pus d'un abcès, l'atteinte mycosique du liquide pleural, d'acite et du liquide céphalo-rachidien, permettent parfois d'appuyer un diagnostic hésitant.

3) L'hélogramme n'a rien de caractéristique. Une leucocytose élevée avec polynucléose est fréquenté, mais parfois même, une leucopénie peut se rencontrer. Une anémie normochrome est fréquemment observée.

4) L'histologie donne un diagnostic précis. Mais, l'identification du candida n'est réalisée qu'à partir de cultures de tissus prélevés à l'autopsie. La lésion histologique de base est le granulome inflammatoire.

DEBRE a montré un aspect différent suivant le stage évolutif :

- . le groupement de début est formé d'un amas de filaments mycéliens et d'un petit nombre de cellules inflammatoires.
- . puis, le granulome est constitué par un assemblage de cellules inflammatoires envahies par de nombreux filaments irradiant du centre vers la périphérie.
- . enfin, une nécrose centrale riche en filaments est constituée. Les cellules inflammatoires sont repoussées dans la zone moyenne. Les globules rouges gravitent dans la zone externe du granulome.

Suivant la localisation, CABANNE considère que l'un des aspects prédomine. La réaction inflammatoire est presque inexistante dans le foie et le côlon, donc les masses filamenteuses prédominent. Dans le rein, la rate, le cœur, la peau, les réactions inflammatoires avec atteinte vasculaire sont importantes et les granulomes, avec suffusions hémorragiques et plaques nécrotiques, prédominent.

Dans les endocardites mycosiques, les végétations exubérantes, friables et nécrotiques, siègent le plus souvent sur les valves mitrales et aortiques.

D) DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE MODERNE

1) Réactions sérologiques

- L'agglutination, la fixation du complément n'ont que peu d'intérêt pour le diagnostic de candidose, du fait qu'elles peuvent se rencontrer chez des sujets sains.

- Les réactions de précipitations sont plus intéressantes. Par la technique d'immuno-diffusion sur gélose, Claire TASCHDJIAN et KOZINN démontrèrent la présence de précipitines sériques dans 85 à 90 % de malades

atteints de candidose profonde. Aucune réaction n'avait été obtenue dans les sérums atteints de candidose superficielle. Malheureusement, le titrage des anticorps reste faible.

2) Réactions d'Immunoélectrophorèse

L'Immunoélectrophorèse se traduit par l'apparition de plusieurs arcs de précipitations. Cette méthode assez longue permet une étude qualitative. Le nombre d'arcs mis en évidence par les différents auteurs est variable : 15 pour BIGUET et Coll, 7 pour COUDERT et Coll.

L'espèce *Candida Albicans* montre deux groupements antigéniques A et B. CAPRON et Coll. émettent l'hypothèse selon laquelle le système précipitant A correspondrait à une candidose ancienne et le système B à une candidose évolutive souvent sévère.

3) Réactions d'Immunofluorescence indirecte

Cette méthode quantitative a l'intérêt d'être rapide (résultat en 2 h) et d'obtenir des taux d'anticorps plus élevés (au-dessus de 1/160). Dans les candidoses superficielles, beaucoup d'auteurs sont d'accord pour dire que le titrage d'anticorps est toujours inférieur à 1/160.

Claire TASCHDJIAN et Coll. récemment au cours d'une étude des septicémies à candida, ont identifié 4 types sérologiques :

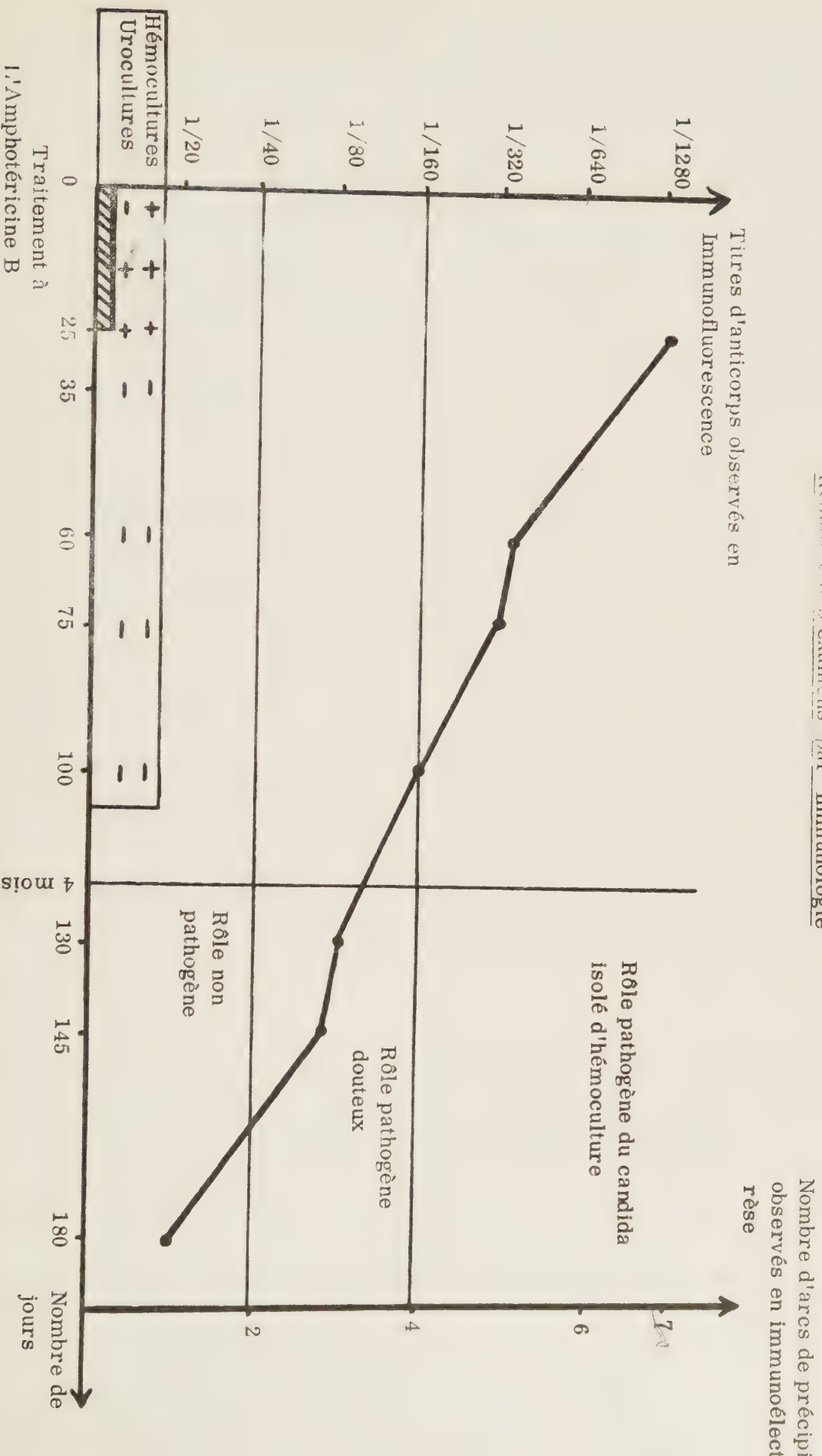
- type I : infection terminale avec réaction négative. L'organisme n'a pas eu le temps de développer des anticorps.
- type II : atteinte seule du système réticulo-endothélial et réaction positive.
- type III : phagocytose du réticulum endothélial et lésions évidentes d'autres organes puis réaction positive.
- type IV : candidoses disséminées et réaction antigénique négative. Les abcès viscéraux sont multiples. Il s'agit de sujet en anergie complète par combinaison de leur maladie interne et de facteurs iatrogènes.

TAB LEAU N° 2

EVOLUTION POST-THERAPEUTIQUE D'UN CAS
D'UN SEPTICEMIE A CANDIDA ALBICANS

Résultats d'examens par Immunologie

(D'après AMBROISE-THOMAS)



Dans les septicémies à candida, il se produit un contact étroit et prolongé avec les cellules immunocytaires. La malade fabrique des anticorps en quantité notable à condition qu'une paralysie immunitaire n'existe pas.

AMBROISE-THOMAS a mis en évidence sur le tableau n°2 la diminution assez rapide de la sérologie. Quatre mois après la disparition de la candidémie, les taux sont tels qu'il est souvent difficile d'affirmer le rôle pathogène rétrospectif du candida.

CAPRON et Coll. à LILLE ont évalué l'immunofluorescence et l'immunoélectrophorèse pour l'établissement du diagnostic immunologique.

Ils observent que :

- les titres d'anticorps fluorescents et les anticorps précipitants sont les plus élevés dans les candidoses systémiques.
- les sérums de sujets témoins n'ont jamais donné lieu à des précipitations ou des dilutions supérieures à 1/100.
- les deux techniques de qualités équivalentes se complètent harmonieusement.

Les seuls anticorps circulants ne nous permettent pas d'affirmer la septicémie même parfois en présence de troubles cliniques et de candida isolés d'hémoculture. CAPRON nous dit que :

" L'existence de taux élevés d'anticorps décelés par immunofluorescence et souvent l'observation en immunoélectrophorèse du système précipitant B, permettent d'attribuer une signification pathologique au fait immunologique".

Ces deux techniques peuvent aider un diagnostic hésitant entre une septicémie et une lévurémie. La diminution significative des taux d'anticorps permet de juger de l'arrêt du traitement antifongique.

LES DIFFERENTES ETIOLOGIES

La peau ou les muqueuses peuvent héberger des candida. Le fait d'en trouver en petit nombre dans l'expectoration, les matières fécales, le vagin ou sur la peau, ne doit pas faire penser à une mycose.

Nous étudierons successivement le malade, l'origine viscérale, les traumatismes et le cathéter. Mais en réalité, la recherche étiologique n'est pas simple, car il y a souvent intrication de ces problèmes.

1) Le malade sera examiné avec les circonstances de survenue de la septicémie après pose de cathéter. La prolifération pathogène sanguine du candida peut se faire par voie endogène ou exogène. Cette dissémination se manifeste chez un individu affaibli par une affection sévère.

2) L'origine viscérale locale, peut être le point de départ de septicémie.

a) La voie digestive était jusqu'à ces dernières années la plus connue. La suppression de certains germes pathogènes ou saprophytes (souvent par les antibiotiques) crée un déséquilibre de la flore microbienne intestinale et facilite le développement des levures. Les carences vitaminiques et protidiques favorisent le déficit de la flore intestinale normale.

BUREAU montra un cas avec syndrome carentiel post-gastro-entérostomique guéri par le rétablissement du transit digestif.

Le muguet buccal peut s'étendre à tout le tube digestif. Les levures et les filaments peuvent traverser la muqueuse intestinale par érosion. Ils forment des granulomes juxta-capillaires, et permettent l'infestation sanguine.

b) D'autres organes hébergent des levures telles les bronches et le vagin. Certaines septicémies à candida se rencontrent dans les suppurations chroniques, chez des tuberculeux anciens ou après une bronchoscopie traumatisante.

Les candidoses génitales fréquentes au cours de la grossesse sont parfois à l'origine de dissémination sanguine du post-partum. Le nouveau-né peut être également atteint.

3) Le rôle des traitements traumatisants est de plus en plus invoqué.

a) Parmi les thérapeutiques médicales, les antibiotiques à large spectre et à prescription de longue durée sont le plus souvent en cause. Le mode d'introduction de l'antibiotique importe peu. Qu'il soit administré par voie orale ou parentérale, une partie entre en contact avec la flore intestinale.

Dans les septicémies d'origine exogène, l'introduction des antibiotiques par le cathéter est souvent le "primum movens" de l'infection.

De nombreuses autres médications ont pu être incriminées notamment les corticoïdes.

FOUCAULT trouve que les gluco-corticoïdes favorisent les infections à levures. GIOMBETTI signale un cas de syndrome de CUSHING, compliqué de septicémie à candida. La croissance du champignon est stimulée par les quantités importantes de corticoïdes. La mort survient rapidement.

Les immunosuppresseurs, les antimétabolites et les thérapeutiques par agents physiques ont également été invoqués comme facteurs étiologiques. Les observations de septicémies à candida au détour de traitement néoplasique sont nombreuses.

b) Un acte chirurgical peut se compliquer d'une dissémination sanguine à candida. Les infections peuvent apparaître à l'occasion de transplantations d'organes, ou même d'extractions dentaires, comme dans le cas de BOUVIER. La chirurgie cardio-vasculaire, avec les opérations à cœur ouvert, les prothèses valvulaires et la circulation extra-corporelle sont surtout la source d'endocardites fongiques.

4) Les cathéters veineux de perfusion en matière plastique avec les substances qu'ils véhiculent sont responsables d'un certain nombre d'infestations sanguines fongiques. Un traumatisme adventiciel peut entraîner des risques de phlébites. L'association cathéter-antibiotique et sérum glucosé favorise la prolifération du candida.

DENNIS, MILLER et Coll. citent un certain nombre de cas de septicémies fongiques survenues après exanguino-transfusion.

Les observations qui suivent vont illustrer les étiologies des septicémies post-cathéter.

CHAPITRE II

LES 7 CAS PERSONNELS

OBSERVATION N°1

H... Jean, âgé de 44 ans, a été hospitalisé le 24 octobre 1970 pour envahissement de la paroi iliaque droite d'un adénocarcinome colloïde du coecum, ayant été traité par hémicolectomie droite le 2 août 1969.

Ce malade cachectique, hyperthermique à 39°5 présentait une tuméfaction inflammatoire de dureté ligneuse, avec polyadénopathie et polynucléose neutrophile (15 400, 90 %).

La tuméfaction devait évoluer rapidement vers le phlegmon pyostercoral à *Echerichia Coli* et entérocoque, malgré perfusion, antibiothérapie et corticothérapie.

Le malade fut transféré en chirurgie. La température oscillait entre 38°C-39°C malgré un litre de glucosé, un litre de trophysan, associés avec 20 millions de pénicilline, 2 g de keflin. 160 mg de gentalline par jour et pendant 2 semaines.

Le patient reçoit de nombreuses transfusions, mais le 13 novembre 1970 au cours d'une d'entre elles, apparaît un clocher à 40°1 C avec frissons sans hypotension.

Cet accident fut admis comme un choc transfusionnel sans confirmation biologique.

Une hémoculture pratiquée dans les heures qui suivent se révéla positive à candida, ainsi que les urocultures qui suivirent l'examen. Deux autres hémocultures rentrèrent également positives les jours suivants : la septicémie à candida était confirmée par un test d'immunofluorescence avec un taux d'anticorps spécifique à 1/1280ème.

Le 22 novembre, un état occlusif confirmé radiologiquement vient aggraver l'état général déjà précaire. Une fistule met en communication l'abcès et l'intestin.

Dans ces conditions, on ne peut qu'intensifier la réanimation et surseoir à l'intervention.

Le traitement par Amphotéricine B intra-veineuse à la dose de 0,1 mg/kg fut institué.

De nombreuses hématémèses n'ont pu augmenter les doses de cette médication au-dessus de 0,4 mg/kg par jour. Malgré cela, l'urée passa de 0,35 g à 1,28, puis 2,58 g.

Une laparotomie exploratrice montrait une péritonite à Klebsiella sur le carcinome généralisé, et devait emporter le malade le 13 décembre 1970.

La dose d'Amphotéricine B administrée était de 175 mg.

OBSERVATION N°2

A la suite d'un accident de la route entraînant un traumatisme facial avec perte de connaissance initiale et contusion thoraco-abdominal, Monsieur C... René, âgé de 34 ans, était hospitalisé en chirurgie le 1er juillet 1970.

Il s'agissait d'un patient comitial connu depuis 2 ans avec légère atrophie cérébrale en rapport avec une forte intoxication éthylique.

L'apparition d'un moeléna avec chute de l'hématocrite à 16 % nécessitait une réanimation intensive par 2,5 litres de glucosé hypertonique à 10 % pendant 10 jours, accompagnée de sang. Trois semaines après le début de l'hospitalisation, une température oscillante à 37°5 C - 38°5 C inexpliquée s'installait. On notait 19 500 leucocytes avec 88 % de polynucléaires. Les hémocultures restaient négatives.

Comme aucun signe d'appel n'avait pu mettre sur le chemin d'une suppuration profonde, le malade fut transféré le 13 août en médecine.

En réalité, une bronchopneumopathie aiguë disséminée avec majoration clinique de la base droite et expectoration de streptocoques affirmait un syndrome infectieux. Des poussées hyperthermiques à 40°7 s'accompagnaient de frissons, sudation et de deshydratation linguale. Le 14 août et le 16 août, 4 hémocultures permirent de découvrir l'existence d'une septicémie à candida et entérocoque.

Son état s'aggravait malgré les perfusions par cathéter de glucosé hypertonique, de trophysan, associées à des protecteurs hépatiques, à une large antibiothérapie (20 millions de pénicilline, 2 g de solnicol, 4 g de flabelline intraveineuse et 160 mg de gentalline intra-musculaire) et à de l'hémisuccinate d'hydrocortisone. Une splénomégalie et un souffle systolique apparaissaient. Un fond d'oeil était pratiqué devant l'apparition de troubles de la conscience et l'installation d'un coma progressif. La rétine montrait des hémorragies en flaques et en pointillés disséminées. Le centre de la macula droite était le siège d'une hémorragie avec exsudats.

Devant l'hypothèse d'une suppuration cérébrale, le malade fut confié au service de Neurochirurgie le 23 août. Une ponction lombaire pratiquée ne ramena que 4 éléments, une albuminorachie à 0,62 g/l, une glycorachie à 0,85 g/l avec un taux de chlorure augmenté à 9,68 g/l.

L'angiographie bilatérale ne mit en évidence aucune suppuration hémisphérique, ni de processus expansif intra-crânien. Le décès devait avoir lieu rapidement le 25/8/1970.

La vérification anatomique macroscopique ne montrait pas de lésion cérébrale, ni d'anomalie valvulaire cardiaque, mais un épanchement péri-cardique et pleural droit. Le foie était stéatosé et l'intestin normal.

L'examen des deux reins découvrait de nombreux micro-abcès.

OBSERVATION N°3

Monsieur R... Abram, âgé de 28 ans a dû être hospitalisé le 7 juillet 1970 pour poussée d'encéphalopathie porto-cave.

Une cirrhose méta-ictérique hépatique sans étiologie précise, avec retentissement d'hypertension portale, compliquée d'hématémèse, avait nécessité une anastomose porto-cave termino latérale en janvier 1965.

Il s'agissait d'un homme jeune aux conjonctives ictériques, très amaigri (8 kg les 15 derniers jours), vomissant souvent avec une splénomégalie. L'état psychique était assez alarmant, car il présentait une désorientation temporo-spatiale importante, un degré de viscosité intellectuelle avec des crises d'agitation alternant avec des phases de prostration marquée.

La biologie montrait une ammoniémie à 3 400 microgrammes, des tests hépatiques très perturbés et une hypergammaglobulinémie diffuse à 47 %.

Immédiatement, un traitement fut institué par perfusion glucosée isotonique et hypertonique au cathéter avec des médications hépatotropes, épurant, f.e.v., ornicyl.

Cinq jours après le début de ce traitement, une hyperthermie à 38°C apparaissait pour atteindre 40° C le 14 juillet. Les hémocultures pratiquées révélèrent des staphylocoques blancs sensibles à la gentalline le 14 et des candida le 16 juillet. Une leucopénie à 2 400 avec une lymphocytose relative à 36 % accompagnait l'infection. Une hématurie associée régressait rapidement à l'injection locale de cicatrisants avec 3 millions de pénicilline, colimycine. Les perfusions sont retirées le 19 juillet. Une antibiothérapie (solnicol intra-veineux 2 g, gentalline 120 mg et néomycine per os 2 g) permit l'apyrexie complète dès le 22 juillet.

Le 29 juillet, le malade à la demande de la famille est transféré à l'hôpital SAINT-LOUIS. Très rapidement à la suite d'une petite otorragie est apparu un grand syndrome hémorragique avec hématémèse, hémoptysie et méloena. Le collapsus qui suivit fut responsable d'un coma de décérébration et de l'exitus le 9 août 1970.

Une autopsie révéla la parfaite perméabilité de l'anastomose porto-cave. Le foie, les poumons, la rate, la vessie étaient envahis par une hémopathie maligne.

OBSERVATION N°4

Le 18 février 1971, C... Michel, âgé de 56 ans, est hospitalisé pour une fièvre inexpliquée, oscillante entre 38° C - 39° C, évoluant depuis un mois, accessible quelque temps au traitement antibiotique par pénicilline, colimycine et corticoïdes pour réapparaître à l'arrêt de cette thérapeutique.

Cet homme qui avait été handicapé par un ulcère de l'estomac et un ictère en 1968, présentait une hépato-splénomégalie avec subictère et adénopathies inguinales gauches de la taille d'une noix d'apparition récente. La biologie montrait une insuffisance hépatique, une hypergammaglobulinémie diffuse à 37 %.

La fièvre ne réagissait aucunement au traitement antibiotique massif (20 millions pénicilline, 0,5 g de terramycine et 3 g de solnicol par jour) par perfusion glucosée isotonique débutée le 27 février, et de 120 mg de gentalline associés à une alimentation parentérale de trophysan pendant deux semaines. Seules les injections de phényl-butazone atténuaient cette hyperthermie. Le diagnostic probable était celui d'une réticulopathie maligne que ni la ponction sternale, ni la biopsie ganglionnaire n'affirmèrent. La laparoscopie avec ponction biopsie du foie ne pouvait être réalisée devant l'aggravation clinique et biologique.

Cinq jours après le début des perfusions, les hémocultures prouvèrent la dissémination sanguine à candida. Quatre autres hémocultures du 9 mars et du 10 mars confirmèrent la septicémie à candida. L'anémie persistait avec une formule leucocytaire normale et thrombopénie.

Dès le 15 mars, l'association de la cortisone et de l'Amphotéricine B intraveineuse débutée à la dose de 0,1 mg/kg et augmentée progressivement tous les 2 jours, devait entraîner la disparition complète de la température.

Malheureusement, la toxicité de ce fongicide se traduisit par une augmentation de l'urée passant de 0,15 g à 1,26 g 6 jours plus tard, malgré une dose de 0,4 mg/kg par jour et, une dose totale reçue de 90 mg.

Un collapsus cardio-vasculaire devait emporter le malade le 23 mars 1971.

OBSERVATION N°5

Madame P... Jeanine, âgée de 46 ans, est hospitalisée le 18/12/1971 pour asthénie, anorexie et amaigrissement depuis un mois.

Il s'agissait en fait d'une intoxication éthylique au vin et à la bière, avec polynévrite amyotrophique sensitivo-motrice des membres inférieurs, et syndrome de KORSAKOFF débutant. On notait en plus, une hépatomégalie importante avec discrète circulation collatérale sans splénomégalie, mais avec tremblements des extrémités.

Dès l'entrée, une perfusion glucosée hypertonique au cathéter était instituée avec des médications hépatotropes (eucol 500) et hypernutritives (4 ampoules de multène par jour).

Devant l'apparition d'une fébricule à 37° C - 38° C depuis le 23 décembre, les perfusions étaient complétées par une antibiothérapie de céporine et gentalline. Une radiographie pulmonaire montrait dans les régions sous-claviculaire gauche et axillaire droite, des petits nodules denses à contours flous.

Une température brutale à 39°5 s'allumait le 3 janvier 1972 et persistait une semaine. Deux hémocultures pratiquées le 6 janvier révélèrent un état septicémique à *Candida Albicans*, confirmées par un taux d'immunofluorescence à 1/3200 le 15 janvier 1972, pratiqué par le service de parasitologie du Professeur CAPRON à LILLE. L'immunoélectrophorèse mettait en évidence 7 arcs de précipitations anti-candidiques.

L'hyperthermie disparaissait en 24 heures le 9 janvier par l'ablation du cathéter, nécessaire devant l'apparition d'une lymphangite au point d'introduction de la perfusion.

La biologie mettait en évidence une légère hypergammaglobulinémie avec une anémie à 2,8 millions avec 45 % d'éléments mononucléaires pour 4 900 leucocytes et un état de para-diabète.

La malade est sortie totalement afebrile le 15 janvier 1972.

OBSERVATION N°6

Le 17 décembre 1971, Madame C... Ghislaine, âgée de 60 ans est hospitalisée pour syndrome douloureux épigastrique ayant entraîné une véritable toxicomanie au palfium. Elle avait subi une gastrectomie type FINSTERER pour ulcère gastrique, suivie quelques mois après par un épisode de pancréatite aiguë.

L'amaigrissement récent de 6 kg avec le refus de se nourrir, obligeait l'alimentation parentérale glucosée pendant une dizaine de jours.

A la suite d'un transit baryté gastro-duodénal, on avait conclu à une pancréatite chronique en rapport avec un mauvais fonctionnement de l'anastomose. C'était pour cette raison que la malade avait été transférée dans les services de chirurgie le 17 janvier 1972. Une réimplantation de l'anse afférente associée à une splanchnicectomie était réalisée le 24 janvier 1972.

Une hyperthermie post-opératoire à 38° C pendant 3 jours devait persister sous la forme d'un léger fébricule nocturne jusqu'au 6 février. Une réanimation habituelle jusqu'au 4 février était réalisée, associée à des antibiotiques à large spectre (6 millions de pénicilline, 300 mg d'auréomycine, 2 g de thiophénicol et 160 mg de gentalline par jour) pendant 12 jours.

L'amélioration clinique autorisait la sortie le 15 février en maison de convalescence.

Malheureusement, le 18 février, la réapparition du syndrome douloureux intense obligeait la réhospitalisation. Un iléus post-opératoire tardif du grêle nécessitait de la reperfusion au plus tôt. (glucosé, thiophysan, biotriyl avec 20 millions de pénicilline). De la gentalline (160 mg/j intramusculaire) était associée. La malade para-diabétique était apyrétique avec 7 000 leucocytes à la numération.

Après 2 jours de léger fébricule le 24 février un premier clocher thermique à 38°8 C s'amorçait, puis montait jusqu'à 40° C les jours suivants. Une polynucléose neutrophile à 91 % de 17 800 s'installait le 1er mars. La température restait élevée 25 jours et ne redescendait en-dessous de 38° C que 1 mois après le début de la 2ème hospitalisation.

La septicémie à candida était confirmée par des hémocultures positives, du 24 février au 1er mars, c'est-à-dire durant toute la période avant la mise

au traitement par l'Amphotéricine B.

Le 9 mars, une expectoration muco-purulente à *Candida Albicans* objectivait une candidose pulmonaire, sous forme d'images radiologiques macro-nodulaires arrondies, disséminées dans les deux champs pulmonaires avec des ulcérations. Un fond d'oeil pratiqué le 11 mars, devant une baisse récente de l'acuité visuelle, montrait dans la rétine droite les exsudats blancs humides.

Le traitement à l'Amphotéricine B poursuivi pendant un mois permettait progressivement, la négativation des hémocultures, la disparition des images pulmonaires et la normalisation de la température. Seule la rétine restait inchangée, mais stabilisée quinze jours après l'arrêt du fongicide. Durant ce traitement, l'urée sanguine passait de 0,30 g/l à 0,75 g/l, avec une clearance à la créatinine à 28 ml/min. Le 29 mars, la malade avait reçu une dose totale de 490 mg d'Amphotéricine B pour un poids de 37 kg. L'urée à 0,50 g/l devait redevenir progressivement à la normale.

L'amélioration relative rapide de l'état général permettait la sortie de la patiente le 18 mai 1972 encore très fatiguée mais guérie.

OBSERVATION N°7

Monsieur J... Paul, âgé de 63 ans, est hospitalisé le 12 octobre 1971 pour hyperthermie récidivante, évoluant depuis deux mois, malgré une antibiothérapie à large spectre. De nombreux examens complémentaires étaient négatifs. Devant un hypochondre droit très douloureux, une laparotomie avait été pratiquée.

Le 17 octobre, au cours d'une hyperthermie à 41° C, 7 hémocultures et une uroculture révélèrent une septico-pyohémie à staphylocoques dorés pathogènes avec localisation pulmonaire axillaire gauche. La numération indiquait une leucocytose neutrophile à 30 700. Sous perfusion glucosée hypertonique, antibiothérapie (bristopen 4 g, gentalline 240 mg par jour) et corticothérapie, l'apyrexie est vite obtenue.

Dans un second temps, survenait une reprise de la fièvre le 25 octobre à 40°2 C avec altération de l'état général. Quatre hémocultures réalisées se révélèrent positives à candida. Le pus et le cathéter retirés du lieu d'injection mettaient en évidence des cultures de candida. On administra au patient quelques injections minimales d'Amphotéricine B intraveineuse. Cette thérapeutique était supprimée, car la toxicité du produit devait provoquer une poussée azotémique atteignant 1,97 g/l. Malgré cela, l'apyrexie complète était obtenue rapidement ainsi que le nettoyage des lésions pulmonaires. Le candida albicans entrevu dans l'expectoration le 27 octobre avait disparu. Le malade sortait de l'hôpital le 17 novembre 1971, avec un taux d'urée sanguine à 0,62 g/l.

Le 8 décembre 1971, le patient était hospitalisé de nouveau pour une condensation pulmonaire droite avec reprise de la température à 38° C et légère hémoptysie. Des opacités denses mal systématisées de la base pulmonaire droite, et légèrement rétractiles, faisaient suspecter une reprise septicémique. La biologie retrouvait les stigmates d'une infection profonde avec une vitesse de sédimentation à 130/142 et une hyperleucocytose à 18 300. La formule rouge révélait une anémie à 2,4 millions.

L'expectoration à Candida Albicans devait s'assécher rapidement sous l'effet de la fungizone par aérosol et suspension buvable. Une bonne amélioration clinique et thermique était obtenue grâce à la fucidine et l'injection de gentalline (3 x 80 mg).

Le 6 janvier 1972, le malade sortait de l'hôpital à sa demande. La persistance radiologique d'un émoussement du cul-de-sac costo-diaphragmatique et d'une petite opacité comme s'il s'agissait d'une zone infarctée, nécessitaient le maintien des antibiotiques. Le radiologue signalait une augmentation anormale de la silhouette cardiaque.

Le rôle pathogène du candida isolé d'hémoculture était affirmé à LILLE par le Professeur CAPRON le 5 janvier 1972 par immunofluorescence avec un taux à 1/800, deux mois après. Huit arcs de Candida Albicans A et B étaient révélés par immunoélectrophorèse.

A son domicile, la température récidivait à 39° C, après arrêt de l'antibiothérapie.

Le 23 février, le malade devait être hospitalisé pour la 3ème fois pour suspicion de péricardite. Il présentait un frottement péricardique avec arythmie extra-systolique, une dyspnée polynéale, une douleur constrictrice hémithoracique gauche et un épanchement pleural gauche à rivalta positif.

L'expectoration parfois hémoptoïque mettait en évidence du candida et une flore variée non bacillaire.

Une polynucléose neutrophile à 21 700 avec anémie persistait. La réanimation intensive parentérale associée aux antibiotiques ne donnait aucune amélioration clinique.

Le fond d'oeil normal auparavant, montrait dès le 11 mars une suffusion hémorragique papillaire.

La péricardite séro-fibrineuse amicrobienne aggravait l'état général.

L'insuffisance cardiaque et l'encombrement pulmonaire augmentaient. L'évolution cachectisante, malgré les ponctions péricardiques se terminait le 1er avril par un collapsus cardio-vasculaire brutal.

L'étude anatomo-pathologique post-mortem mettait en évidence les lésions valvulaires mitrales récentes, fibrinoïdes et nécrotiques, avec de nombreux amas de candida. Un rhumatisme ancien avait remanié les valvules aortiques. Les poumons étaient abcédés et les reins nécrosés.

TABLEAU N°3 RESUME RECAPITULATIF DE NOS OBSERVATIONS

OBSERVATION		AFFECTION INITIALE	TRAITEMENT ANTERIEUR A LA SEPTICEMIE						TABLEAU CLINIQUE ET LOCALISATIONS	MUGUET	
AGE - SEXE	Durée		CATHETERS		Signes locaux	ANTIBIOTIQUES		Corticoides			Antifongiques
			SOLUTES			Durée					
1	44 H	Adénocarcinome du côlon droit	15 j	Glucosé 5 % Trophysan Transfusions	-	20 j 15 j 5 j	Kéflin Gent. Pén. Néo. Chlo.	-		-	Fièvre - Frissons - Hématémèse Phlegmon pyostercoral
2	34 H	Ethylisme Traumatisme Septicémie à entéro-coques.	10 j puis 15 j	Glucosé 10 % Transfusions Trophysan 1 j/2	-	2 j 1 j	Gent. Chlo. Flab. Pén.	+	-	-	Fièvre - Frissons - Splénomégalie Coma - Souffle cardiaque Hémorragies exsudatives rétinienes
3	28 H	Hémopathie maligne Encéphalopathie porto-cave	11 j	Glucosé 5% et 10 %	-	2 j	Gent. Néo. Chlo.	-	-	-	Fièvre - Leucopénie Staphylococcémie - Splénomégalie Syndrome hémorragique
4	56 H	Réticulopathie maligne	5 j	Glucosé 5 % Trophysan	-	5 j	Pén. Terra. Chlo. Gent.	+	-	-	Fièvre - Anémie - Thrombopénie Adénopathie - Hépatomégalie
5	46 F	Ethylisme Carence protidique	18 j	Glucosé 5% et 10 % Multène Trophysan	+	12 j	Céporine Gent.	-	-	-	Fièvre - Polynévrite Lymphangite. Foyer pulmonaire
6	60 F	Gastrectomie Pancréatite	7 j	Glucosé Trophysan Bionutryl	-	7 j	Pén. Gent.	-	-	-	Fièvre - Iléus paralytique Foyers pulmonaires Exsudats papillaires
7	63 H	Septicémie à staphylocoques avec localisation pulmonaire	7 j	Glucosé 10 %	+	7 j	Bristopen Gent.	+	-	-	Fièvre - Altération E. G. - Anémie Foyers pulmonaires - Péricardite Arythmie - hémorragies papillaires

Pén. = Pénicilline - Chlo. = Chloramphénicol - Flab. = Flabelline
Terra. = Terramycine - Gent. Gentalline intra-musculaire
Néo. = Néomycine per os.

TAB^{LEAU} N° 4 RESUME RECAPITULATIF DE NOS OBSERVATIONS

OBSERVATION		DIAGNOSTIC MYCOLOGIQUE					TRAITEMENT					EVOLUTION
AGE - SEXE	Hémoculture (nombre)	Culture du cathéter	Autres milieux	Immunologie	Autopsie	Retrait cathéter	Amphotéricine B		Taux d'urée sanguine			
1 44 H	+ (3)		urines +	1 / 1280			175 mg	18 j		2, 58 g/l	Décès post-opératoire 30 jours	
2 34 H	+ (4)				Epanchement pleural et péricardique. Foie stéatosé Micro-abcès rénaux					0, 10 g/l	Décès coma dépassé 10 jours	
3 28 H	+ (2)				Hémopathie maligne	+				0, 30 g/l	Décès collapsus 25 jours	
4 56 H	+ (5)						90 mg	8 j		1, 26 g/l	Décès collapsus 25 jours	
5 46 F	+ (2)			1 / 3200 7 arcs		+				0, 20 g/l	Guérison 4 jours	
6 60 F	+ (3)		Expectoration +				490 mg	30 j	45 j	0, 75 g/l	Guérison 37 jours	
7 63 H	+ (4)	+	Expectoration + Pus de cathéter+	1 / 800 8 arcs	Endocardite mitrale à candida - Abcès aux pou- mons - reins nécrosés	+	40 mg	2 j	45 j	1, 97 g/l	Décès Collapsus 5 mois & 6 jours	

CHAPITRE III

ANALYSE DES CAS PERSONNELS

ARGUMENTS DIAGNOSTIQUES CLINIQUES

Le diagnostic clinique est extrêmement délicat. Il est difficile d'affirmer cliniquement une candidose généralisée dans ces observations ; aussi, les éléments que l'on a pu retenir ne sont que des présomptions qu'il faudra confirmer biologiquement.

1) LE CATHETER

1) Le soluté

Il s'agit d'affections graves, ayant toutes en commun une perfusion glucosée, avec antibiothérapie de durée plus ou moins longue (10 jours en moyenne dans 6 cas), avant l'apparition des premiers signes de la dissémination fongique.

Dans ces observations, aucune localisation digestive n'a été identifiée ; le muguet était absent dans tous les cas. La notion de candidose intestinale n'est pas mentionnée dans ces septicémies.

Dans l'observation n°1, l'existence d'un phlegmon pyostercoral pourrait faire suspecter une infestation mycosique par voie digestive. L'écherichia coli et le klebsiella y furent retrouvés mais jamais le candida. L'importance et la brutalité des signes cliniques à la suite d'une transfusion, après avoir réfuté l'hypothèse du choc par incompatibilité sanguine, nous ont fait envisager dans ce cas, une possible voie d'introduction du candida par le sang transfusé.

L'origine post-cathéter de l'observation n°6 avait également été retenue. Cette personne avait été traitée par voie parentérale pendant cinq jours avant l'apparition des premiers signes hyperthermiques. Une laparotomie avait été pratiquée un mois avant l'apparition de la septicémie à candida. L'absence de perfusions, d'antibiotiques, de corticoïdes et de température, pendant une période de 2 semaines après cette intervention, nous a incités à ne pas envisager l'origine chirurgicale.

2) Les antibiotiques ont largement été utilisés dans tous les cas. La gentalline intra-musculaire a été toujours prescrite. Elle a été associée aux pénicillines, céphalosporines et chloramphénicol intra-veineux. La néomycine per os a été utilisée dans les cas 1 et 3.

L'existence d'un phlegmon pyostercoral, de septicémie à staphylocoques, à entérocoques et de staphylococcémie dans ces observations a nécessité une antibiothérapie intensive par perfusion.

3) Les lymphangites au point d'introduction du cathéter ont été observées dans les cas 5 et 7, au moment de la dissémination sanguine du candida. Le rôle fort douteux du cathéter dans l'observation n° 5 était prouvé dans le cas n° 7 par la présence de candida à la culture. Il s'agissait bien d'une septicémie post-cathéter.

II) LE PROCESSUS SEPTICEMIQUE vient s'inscrire en surimpression d'une maladie primitive. Notre étude relève : 3 néoplasies, 2 maladies infectieuses et 2 carences alimentaires sévères para-diabétiques, survenant le plus souvent chez l'homme adulte.

1) La Fièvre est le seul signe clinique constant dans ces observations. L'hyperthermie est survenue brutalement en 48 heures par clochers supérieurs à 40° C dans les observations n° 1, 2, 3, 6 et 7.

Certains cas présentaient un fond fébrile auparavant. Au contraire, dans les cas 4 et surtout 5, l'hyperthermie est apparue progressivement pour atteindre 39° 5 C en 12 jours.

Dans la majorité des cas (2, 3, 4 et 7), le diagnostic étiologique de la température est difficile. L'infection bactérienne ou l'hémopathie maligne sont initialement responsables de l'hyperthermie (cas 1, 2, 3, 4 et 7).

- Dans le cas n°7, le diagnostic de septicémie à candida avait été posé à la 1ère hospitalisation. La septicémie à staphylocoques traitée intensivement a perturbé le diagnostic de la septico-pyohémie à candida et a favorisé son évolution.

- La température d'origine néoplasique des cas n°3 et 4 a probablement favorisé l'apparition de l'infestation fongique par les perfusions antibiotiques.

Par contre, l'hyperthermie de l'observation n°5 a sûrement un rapport direct avec la lymphangite locale au point d'introduction du cathéter.

2) D'autres signes cliniques accompagnent l'hyperthermie. Les frissons sont retrouvés dans l'observation n° 1, associés à une deshydratation légère dans le cas n° 2. Une altération de l'état général est retrouvée dans le cas n° 7.

La splénomégalie des cas n° 2 et 3 est sûrement à rattacher à la maladie initiale.

3) L'évolution clinique ne nous permet pas d'affirmer la septicémie dans les cas 3 et 5. Trois jours après la positivité des hémocultures, l'ablation du cathéter entraînait une chute thermique rapide.

Les signes cliniques du cas n°3 peuvent n'avoir aucun rapport avec le candida. La lévurémie est ici probable.

L'apyrexie de l'observation n° 7 avait été obtenue rapidement à la 1ère hospitalisation avec l'ablation du cathéter et des doses infimes d'Amphotéricine B. Pourtant, il s'agissait d'une septicémie.

Le décès survenait dans 5 cas sur 7. Trois fois le collapsus cardiovasculaire était responsable (cas n° 3, 6, 7).

III) L'ETAT SEPTICO-PYOHEMIQUE

Ces septicémies à candida survenant à la suite de perfusions sont responsables de localisations secondaires.

1) L'infestation rénale est mise en évidence dans l'observation n° 1. Plusieurs urocultures sont positives à candida aussitôt le début de la dissémination sanguine. Il semble s'agir d'une simple candidurie.

2) Les manifestations pulmonaires d'aspect pneumonique avec expectoration muco-purulente à Candida Albicans s'observent dans les observation n° 6 et 7.

Les images radiologiques se présentent sous la forme d'opacités macro-nodulaires assez inhomogènes, disséminées dans les 2 champs pulmonaires avec ulcérations dans l'observation n° 6. Il n'y a pas d'atteinte pleurale.

Dans l'observation 7, la condensation pulmonaire est localisée à la base droite et les images radiologiques sont plus denses, inhomogènes et mal systématisées.

L'atteinte pulmonaire du cas n° 5 est plus frustre. Il s'agit de petits nodules denses et flous.

3) L'atteinte cardiaque est retrouvée dans l'observation n° 7. Cette endocardite diagnostiquée par autopsie a évolué défavorablement en 5 mois. Elle était survenue au cours d'une septicémie à staphylocoques.

L'hyperthermie récidivante aux antibiotiques a été considérée comme une rechute de l'épisode bactérien. L'origine post-cathéter de cette septicémie à candida a permis malgré l'ablation rapide du matériel de perfusion responsable, la greffe à bas bruit sur les valves mitrales.

L'endocarde avait été remanié par un rhumatisme ancien comme l'histologie des valves aortiques le montre.

Le tableau clinique ne mettait en évidence ni splénomégalie, ni purpura.

Le syndrome péricardique observé est rare dans ces endocardites d'après GARIN et KOELLE. Il montrait 40 jours avant le décès un frottement péricardique, une polypnée et une douleur constrictive hémithoracique gauche. Le liquide péricardique séro-fibrineux ne révélait aucun germe.

L'augmentation anormale radiologique de la silhouette cardiaque avait été suspectée 1 mois 1/2 avant l'apparition clinique, le tableau s'accompagnait d'arythmie extra-systolique. Il était sûrement responsable du collapsus cardiovasculaire brutal.

4) Les localisations oculaires rétiniennes au fond d'oeil s'observent dans le cas n° 7, sous l'aspect de suffusions hémorragiques papillaires, survenues 15 jours avant le décès, Huit jours auparavant, le fond d'oeil était normal.

Dans le cas n° 6 une baisse de l'acuité visuelle, survenue une quinzaine de jours après la positivité des hémocultures, se traduisait par des exsudats blancs, humides, rétiniens. Un mois après guérison de la septicémie, les lésions restaient inchangées.

Ces deux images s'observent associées dans le cas n° 2.

Trois cas de septicémies présentent ces aspects rétinien, semblables aux localisations oculaires de la littérature. Elles paraissent relativement fréquentes dans notre étude.

5) L'atteinte neurologique à candida dans l'observation n° 2 est douteuse. Le liquide céphalo-rachidien ne montre qu'une augmentation des sucres et des chlorures avec une légère hyperalbuminorachie.

Le candida n'est pas retrouvé. L'autopsie ne confirme pas l'hypothèse.

Seules les localisations oculaires, pulmonaires et cardiaques font la preuve de la greffe viscérale du candida dans les observations n° 2, 6 et 7. Les localisations digestives n'ont pas été mises en évidence.

Le diagnostic clinique difficile doit être très réservé dans les autres observations. Il ne permet pas toujours de différencier une septicémie et une lévurémie mais, conduit à pratiquer les hémocultures indispensables.

ARGUMENTS DIAGNOSTIQUES BIOLOGIQUES

I) L'HEMOCULTURE

Sur le plan biologique, l'hémoculture est l'élément essentiel au diagnostic. Si le champignon n'est retrouvé qu'une seule fois, il peut s'agir d'une simple lévurémie.

Avec des critères cliniques de forte présomption et 3 hémocultures positives, il semble possible de confirmer le diagnostic de septicémie à candida.

Cinq observations (n° 1, 2, 4, 6 et 7) présentent au moins trois hémocultures positives.

Deux hémocultures positives sans localisation secondaire ou sans confirmation clinique de la pathogénicité du candida sont insuffisantes pour étayer le diagnostic. Il est possible que l'observation n° 2 ne soit qu'une lévurémie.

II) D'AUTRES PRELEVEMENTS aident à confirmer la septicémie comme les urocultures dans le cas n° 1 ou l'expectoration candidique des observations n° 6 et 7.

La culture du cathéter pratiquée dans l'observation n° 7, à la suite de signes locaux, a mis en évidence le candida. Cette levure isolée dans les hémocultures affirmait la septicémie post-cathéter. La culture du cathéter même en l'absence de signes locaux aurait peut être permis l'isolement du candida dans d'autres cas comme les n° 1 et 5.

III) LA NUMERATION FORMULE N'A QU'UNE VALEUR RELATIVE

Une hyperleucocytose supérieure à 15 000 globules blancs avec plus de 88 % de polynucléaires neutrophiles est retrouvée dans les observations n° 1, 2, 6 et 7.

Une leucopénie s'observe dans le cas n° 3 et la formule blanche est normale dans les cas n° 4 et 5.

L'anémie normochrome est fréquemment observée. On retrouve des syndromes hémorragiques dans les observations n° 1, 2, 3. Cette anémie

se chiffre entre 2,4 et 2,8 millions d'hématies dans les cas 5 et 7.

Elle s'accompagne d'une thrombopénie dans l'observation n° 4. Seul, le cas n° 6 mettait en évidence une numération rouge à la limite de l'anémie.

IV) L'AUTOPSIE N'A ETE PRATIQUEE QUE DANS 3 OBSERVATIONS

Elle apporte dans le cas n° 7 un diagnostic précis d'endocardite à candida. L'examen histologique précisa l'atteinte valvulaire mitrale.

Dans l'observation n° 2, seule la vérification macroscopique a été effectuée. L'examen histologique des micro-abcès rénaux aurait peut être imposé un diagnostic précis.

Aucune lésion à candida n'a été révélée histologiquement dans le cas n° 3. L'origine non pathogène de la levure isolée d'hémocultures était déjà fortement suspectée par la clinique. L'autopsie confirme l'impression clinique. Il s'agit vraisemblablement d'une lévurémie.

V) L'IMMUNOFLUORESCENCE DETECTE CERTAINS DIAGNOSTICS HESITANTS COMME DANS LE CAS N° 5

Dans les observations n° 1, 5, 7 cet examen a été pratiqué respectivement 10, 7 et 70 jours après que la dissémination sanguine ait été prouvée par hémoculture. Ce test quantitatif supérieur à 1/160 était positif dans les 3 cas (1/1280, 1/3200 et 1/800). Le rôle pathogène du candida était confirmé à des taux incompatibles avec une candidose superficielle.

Le taux de 1/800, soixante-dix jours après le début de la dissémination sanguine, avec 8 arcs de précipitations à l'immunoélectrophorèse, était la preuve que le candida n'a pas transité dans le sang de façon éphémère.

Il est dommage qu'un taux de départ peu de temps après la candidémie n'est pas été pratiqué. Nous aurions pu comparer avec le 70ème jour et nous aurions probablement établi le rôle néfaste persistant du candida dans cette endocardite. L'association des données cliniques et biologiques reste indispensable au diagnostic. Cela nous permet de considérer le cas 3 comme une lévurémie possible. L'immunofluorescence n'est qu'un examen complémentaire permettant de confirmer le rôle pathogène du candida dans une septicémie.

ANALYSE THERAPEUTIQUE

Ces septicémies survenues après pose de cathéter n'avaient reçu aucun traitement antifongique antérieur.

I) LE RETRAIT DES MEDICATIONS

1) Le retrait du cathéter, voie d'abord des antibiotiques, a été pratiqué dans les observations n° 5 et 7 à la suite de l'apparition de signes locaux de lymphangite. Le résultat des hémocultures n'a pas été attendu.

Dans l'observation n° 3, les deux hémocultures à candida nous ont fait supprimer la perfusion. La température redevenait normale en 3 jours avec des antibiotiques à large spectre.

L'apyrexie de l'observation n° 5 était obtenue en 24 h sans médication associée. Il s'agit du seul cas de guérison sous Amphotéricine B. Dans le cas n° 7, l'hyperthermie chutait rapidement par l'action combinée du retrait du matériel de perfusion et d'une quantité minime d'Amphotéricine B, intraveineuse. Cette fausse guérison devait avoir des conséquences mortelles.

L'ablation précoce du cathéter peut supprimer les décharges fongiques. Si le rôle du cathéter est initialement méconnu (cas n° 1, 2, 4 et 6) en l'absence de signes locaux, l'évolution défavorable avec greffe métastatique se produira.

2) L'arrêt des autres thérapeutiques

L'arrêt des antibiotiques, du glucosé, de l'apport d'acides aminés, associés au cathéter dans les cas n° 5 et 7 ont permis de faire la preuve clinique de l'affection lymphangitique non bactérienne.

Dans les observations n° 1, 4 et 6, les antibiotiques ont été supprimés dès la découverte du diagnostic de septicémie à candida.

II) L'AMPHOTERICINE B INTRA-VEINEUSE a été utilisée dans les observations n° 1, 4 et 6.

Nous analysons à part le 7ème cas où seul le rôle fongistatique du médicament a stabilisé la température 35 jours. Le malade n'a reçu que de faibles doses (40 mg approximativement) d'Amphotéricine B.

1) Technique utilisée

- 50 mg de fungizone sont dissous dans 10 ml de sérum glucosé isotonique et agités vigoureusement.

- les 10 ml sont injectés dans 500 ml de sérum glucosé isotonique ; le ph doit être supérieur à 4,2.

- de cette solution à 0,1 mg/ml d'Amphotéricine B, nous ne garderons la 1ère fois que 70 ml pour un adulte de 70 kg (0,1 mg/kg).

- le flacon est complété par du sérum glucosé isotonique.

- dans le flacon entouré de papier noir, 25 mg d'héparine sont administrés.

- un petit cathéter ou mieux une aiguille de petit calibre est utilisée.

- une heure avant la perfusion, 4 comprimés d'aspirine sont prescrits puis une injection intra-musculaire de phénergan, 1/2 heure avant le début de la perfusion.

- le flacon doit passer en 10 h. 25 mg d'hémisuccinate, d'hydrocortisone sont injectés au début de la perfusion dans la tubulure pour atténuer les réactions d'intolérance.

- la veine est rincée par du sérum glucosé isotonique en dérivation pendant 15 minutes par heure.

- du potassium per os est administré tous les jours et le lendemain, la perfusion est alternée avec 250 ml de sérum bicarbonaté avec 6 g de chlorure de sodium et 4 kalium pour combattre les risques d'hypokaliémie avec polyurie, hypernatriurie et hyperkaliurie.

2) Dose administrée

En partant d'une quantité de 0,1 mg/kg (75 mg dans les observations n°1 et 4, et 4 mg dans le cas 6), les doses seront augmentées graduellement à chaque perfusion : 0,2, 0,4, 0,5 mg/kg jusqu'au traitement maximum de 1 mg/kg. Une dose de 0,7 à 0,8 mg/kg peut suffire.

En cas d'interruption du traitement dépassant 7 jours, il faut reprendre la graduation à 0,1 mg/kg.

Dans l'observation n° 6, la dose de 0,9 à 1 mg/kg a pu être maintenue pendant 20 jours. La malade a reçu un traitement de 490 mg en un mois, pour

un poids de 37 kg, stérilisant tous les foyers.

Les 175 mg d'Amphotéricine B en 18 jours dans l'observation n° 1 et les 90 mg en 8 jours dans le 4ème cas, n'ont pas été suffisants pour guérir l'affection. La quantité de 0,5 mg/kg n'a pu être maintenue à cause de complications.

3) La toxicité

a) Des réactions immédiates d'ordre général ont été notées malgré l'administration préventive d'aspirine, de phénergan et d'hydrocortisone. Des clochers thermiques récidivants étaient associés à des frissons au cours des premières perfusions des cas n° 1 et 4. Quelques céphalées suivies de nausées, de douleurs abdominales avaient simulé un tableau pseudo-occlusif dans les cas n° 1 et 6. L'origine de ces troubles digestifs peut également être rattachée aux antécédents digestifs de ces deux malades.

b) Aucune irritation veineuse locale ne fut signalée

c) Les effets néphrotoxiques de l'Amphotéricine B sont importants dans ces cas malgré l'administration préventive de potassium et de bicarbonate pour lutter contre l'acidose métabolique.

Tous les malades traités présentaient un taux d'urée sanguine normal avant le début des injections. La rétention azotémique fut constante dans tous les cas recevant ce fongicide intra-veineux.

Dans le cas n° 7, l'augmentation brutale à 1,97 g/l en 2 jours de l'urée sanguine était responsable de l'arrêt définitif de la thérapeutique antifongique.

Peut être une dose trop forte de 0,3 mg/kg, administrée d'emblée, était responsable de l'hyperazotémie.

L'urée sanguine devait se normaliser en un mois.

Dans les observations n° 4 et 1 sous 0,4 mg/kg d'Amphotéricine B intra-veineuse, l'élévation sanguine devait augmenter respectivement, de 0,15 à 1,26 g/l en 6 jours, et de 0,35 à 2,58 g/l en 18 jours.

Dans l'observation n°6, la fungizone était mieux supportée. La rétention azotée atteignait 0,75 g/l 8 jours après le début du traitement. La clearance

à la créatinine était à 28 ml/mn. La dose de 1 mg/kg. était maintenue avec des injections de synacthène retard pendant 20 jours. L'urée sanguine avait chuté à 0,50 g/l le dernier jour du traitement et devait revenir à la normale 1 mois et demi plus tard.

d) Effets hémato-toxiques

L'anémie normochrome de l'observation n° 1 devait persister malgré les transfusions. Au cours des injections d'Amphotéricine B, des hématomèses survenaient régulièrement. Celles-ci ont empêché l'augmentation de la posologie antifongique au-dessus de 0,4 mg/kg. Dans l'observation n° 4, le taux de prothrombine tombait spontanément à 30 % au cours du traitement, sans modification des autres fonctions hépatiques.

Seul, le 6ème cas a bien toléré la médication antifongique.

4) Critères d'arrêt du traitement

Le traitement par l'Amphotéricine B dans l'observation n° 6 a été poursuivi un mois. Cela semble être le minimum imposable d'après la littérature. L'arrêt a été jugé sur l'évolution de la courbe thermique et sur la négativité des prélèvements (uroculture, expectoration, hémoculture) par contrôles successifs au cours du traitement.

III) AUTRES TRAITEMENTS

1) Aucun traitement antifongique par voie veineuse n'a été institué dans les observations n° 2, 3 et 5.

Le cas n° 7 peut être inclue dans ce groupe d'observations, car le traitement par l'Amphotéricine B intra-veineuse a été éphémère.

Seule, la guérison a été obtenue dans le cas n° 5.

2) Traitement antifongique local

Dans les observations n° 6 et 7, la fungizone par aérosol a été prescrite 45 jours pour combattre l'expectoration candidique, à raison de 1 mg augmenté progressivement jusqu'à 5 mg dans 1 ml d'eau distillée. Le rythme journalier

des aérosols peut être majoré jusqu'à 1 toutes les six heures, s'il est bien supporté. De l'Amphotéricine B en suspension buvable a été prescrite préventivement dans ces deux cas, à raison de 3 cuillérées à café par jour.

Aucune autre voie, qu'elle soit intra-oculaire, intra-cardiaque, intrarachidienne ou intra-bronchique n'a été utilisée dans cette étude.

3) La 5 fluoro-cytosine encore au stade expérimental n'a pas été utilisée dans nos observations.

Le traitement des septicémies à candida, après pose de cathéter, doit d'abord supprimer le cathéter en cause, avant tout traitement antifongique.

L'ablation du cathéter ne suffit pas toujours, même en cas de bonne évolution clinique immédiate. L'hyperthermie récidivante doit être traitée par l'Amphotéricine B de façon prolongée. La faible quantité d'Amphotéricine B perfusée dans un de nos cas, a décapité une endocardite. L'évolution primitive s'est faite à bas bruit.

L'Amphotéricine B reste toxique. Elle n'a été bien tolérée que dans un de nos cas.

CHAPITRE IV

ETUDE DES CONDITIONS

DE SURVENUES

LE CATHETER

Le matériel de perfusion avec les médications qu'il transite est une des conditions de survenue des septicémies à candida après pose de cathéter.

1) LA FREQUENCE DE CONTAMINATION

1) Selon les auteurs la contamination des septicémies par cathéter varie dans des proportions importantes :

DENNIS	42 % sur 750 cathéters
BOLASNY	40 %
COLLINS	34,4 %
RAPIN	23 %
BAGROS	16,7 %
VIC DUPONT	6 %
CORCE	5,2 %

Avec des précautions importantes d'asepsie BONTLEY et LEPPER réduisent à 2 % le pourcentage au BOSTON CITY HOSPITAL et à 1,5 % au PRESBYTERIAN St LUKE'S HOSPITAL CHICAGO.

Dans ces septicémies, BAGROS retrouve le candida responsable dans 3 %. VIC DUPONT situe cette levure à la 3ème place après le staphylocoque doré et les bacilles gram négatifs. Dans un groupe d'observations, cet auteur va jusqu'à dire que 45 % des complications septicémiques par cathéter veineux sont à l'actif du candida. Un certain nombre de ces observations étaient des lévurémies.

2) Le siège

. Les cathéters posés au membre inférieur donnent plus de complications locales et générales que ceux posés au membre supérieur.

La veine saphène interne du membre inférieur est fragile au niveau de la malléole et tolère très mal le traumatisme du cathétérisme. Le risque

infectieux d'une dénudation de crosse de saphène est très important.

BAGROS examine les différents pourcentages de complications :

- anti-brachiales 11 %
- malléole saphène interne 45 %
- crosse de saphène 44 %

. La profondeur du cathéter provoque une fausse sécurité. Les premiers signes lésionnels locaux n'auront qu'une traduction clinique tardive sans surveillance superficielle possible. La thrombose aura le temps de se constituer et de s'étendre dangereusement.

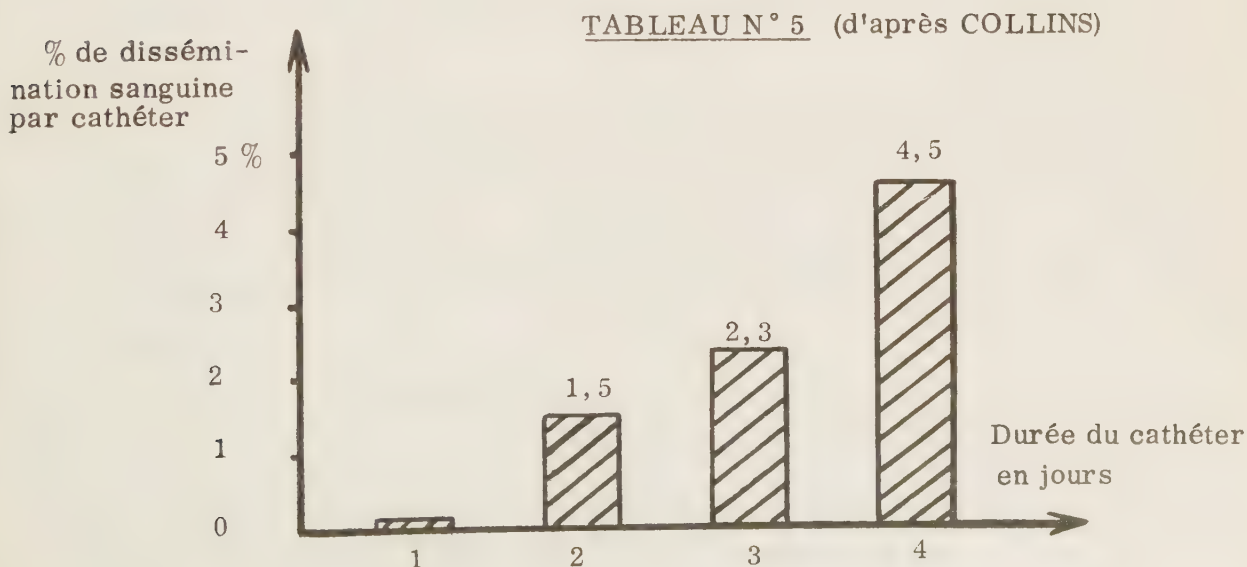
3) La durée de la perfusion sur la fréquence de contamination est bien établie.

Dans la série de DRUSKIN, 22 cathéters sur 42 laissés en place plus de 48 heures ont donné une culture positive.

BAGROS et Coll. ont trouvé 7,7 % de cathéters septiques quand la durée de perfusion a été de 1 à 4 jours, 16,6 %, quand elle a été de 5 à 10 jours, 30 % quand elle a été de 11 à 30 jours.

COLLINS résume l'augmentation du pourcentage de dissémination sanguine par cathéter en fonction des jours.

Après le 3ème jour, dans le tableau 5, la fréquence de dissémination augmente très vite.



WILLIAMS et Coll. montrent que 89 % de leur 25 septicémies à candida développèrent des hémocultures positives après que les perfusions aient été mises en place depuis deux semaines.

4) Le type de cathéter

L'introduction de cathéter à l'aide d'une grosse aiguille-guide provoque moins de contamination que par dénudation (percutané 5,5 %, dénudation 29,8%). Même avec de bonnes conditions d'asepsie, la dénudation est la cause la plus défavorable. La dissection du tissu cellulaire, l'isolement de la veine soulevée par la sonde cannelée, la mise en place du fil de ligature, du fil de fixation sont des facteurs d'irritation de la paroi.

L'introduction d'un cathéter métallique tel que sous-clavier est également très traumatisante.

La pénétration per-cutanée de cathéter en polyéthylène à l'aide de petites aiguilles-guides est beaucoup moins traumatisante, car la plaie cutanée est aussi réduite que possible.

II) LES MODES DE CONTAMINATIONS

Deux modes de contaminations peuvent être à l'origine de ces septicémies.

1) La contamination locale septique ou aseptique est la plus facile à mettre en évidence avec l'inflammation au lieu d'inoculation du matériel de perfusion sur la peau.

Elle peut se traduire par une suppuration d'une plaie de dénudation, par une lymphangite sur le trajet de la veine, par un cordon veineux induré et douloureux. Un discret oedème distal, une tension douloureuse locale ou une augmentation discrète d'un membre peuvent être le point de départ de la phlébite.

. la phlébite septique

J. REILLY puis WORMS ont fait une étude expérimentale sur le mécanisme physiopathologique des phlébites infectieuses. Sa naissance au voisinage d'un foyer infectieux répond à un double processus :

- l'imprégnation de l'adventice par les produits de désintégration tissulaire provoque des altérations de l'intima, donnant une thrombose veineuse.
- sur ce thrombus, les germes se fixent et se multiplient. La phlébite septique est constituée et la septicémie y prendra sa source.

La mauvaise asepsie, de la peau, du matériel de perfusion, des pansements non hermétiques et insuffisamment surveillés, est responsable de la propagation du candida le long du tube de polyéthylène.

Les candida saprophytes de la peau ou transportés par le personnel soignant, profitent de la plaie du cathéter pour proliférer.

BASTIN remarque l'apparition de septicémies liées à des espèces dont le rôle pathogène était méconnu il y a quelques années.

L'extrémité externe du cathéter toujours empesée de glucose, mal protégée, par le pansement, manipulée à chaque changement de flacon constitue certainement un milieu de culture et un point de départ pour la prolifération des levures.

La dénudation veineuse dans les services de médecine est souvent faite au lit des malades dans de mauvaises conditions d'asepsie, de protection de la plaie chez des sujets déjà très atteints sur le plan général.

. de plus, l'irritation mécanique des voies nerveuses adventicielles favorise sans doute, par l'intermédiaire d'une vaso-constriction locale, la phlébite. WORMS trouve que l'énervation antérieure du vaisseau entrave cette inflammation. Le cathéter irritant non fixé, parfois poussé trop loin dans la veine est une source de thrombose aseptique. Les déplacements de dedans en dehors et vice-versa de ce cathéter, vont favoriser la colonisation septique du tissu cellulaire péri-veineux.

2) L'inoculation directe de la voie sanguine par le matériel de perfusion est possible. Tout signe local peut manquer lors de l'installation de la fièvre.

Dans notre étude certains cas de septicémie à candida, porteurs de perfusion depuis plusieurs jours, ne mettaient en évidence aucune autre voie d'introduction du candida dans l'organisme.

- La mauvaise stérilisation du matériel de perfusion peut parfois être mise en cause. Ceux-ci sont livrés dans des sachets de plastique étanches. Cette stérilisation généralement bien faite peut être insuffisante parfois pour détruire les levures. GOLDGRAM rapporte 3 exemples cliniques d'infestation sanguine à candida provoqués par une mauvaise stérilisation possible.

- Les solutés parentéraux sont stérilisés à travers un filtre de 0,22 μ . En amont du filtre, comme le signale ASHCRAFT et LEAPE, les cultures du filtre sont parfois positives à candida mais jamais en aval. L'absence de filtre dans les transfusions permet le passage du candida dans la circulation générale. WILLIAMS pense que plusieurs de ces malades ont été contaminés ainsi. La première de nos observations nous en donne l'exemple. Le risque de contamination est même augmenté car les manipulations ont lieu sur la peau du donneur et du receveur.

- Les injections intra-veineuses directes faites rapidement à travers la tubulure sans désinfection particulière peuvent être des sources de contamination.

- Le changement périodique des flacons de perfusion avec leur tubulure par l'augmentation des manipulations qu'ils entraînent, favorise aussi l'infection.

III) LE ROLE DES ANTIBIOTIQUES ET DES CORTICOIDES

1) Les antibiotiques responsables

Les antibiotiques ont un rôle favorisant indiscutable surtout ceux dont le spectre d'activité est large et plus encore les associations.

De nombreuses recherches expérimentales (SELIGMAN, WINTER, FOLEY, STERNBERG, BALEX, MAC GOVERN) confirmèrent la responsabilité de l'antibiothérapie, quel que soit son mode d'administration. Une partie est éliminée par l'intestin que l'absorption soit parentérale ou buccale.

Aux ETATS-UNIS, on exige des laboratoires, fabriquant certains antibiotiques à large spectre, que mention soit faite sur les étiquettes, du risque d'infection à levure en cas d'utilisation prolongée.

La pénicilline G, les pénicillines de synthèse résistantes à la pénicillinase, la colimycine, les cyclines, la streptomycine, le chloramphénicol, l'auréomycine, la néomycine, la terramycine, sont souvent retrouvés dans la littérature comme favorisant l'infection mycosique.

Dans notre étude la gentalline intra-musculaire (120 à 240 mg/j) avait été prescrite dans tous les cas durant des périodes de 2 à 20 jours (9 jours en moyenne) associés à de la pénicilline G, de la flabelline, du bristopen, du chloramphénicol, des céphalosporines et de la terramycine par voie intraveineuse. De la néomycine per os avait été également administrée.

2) Le mécanisme d'action de l'antibiotique

VIC DUPONT montre que le glucose sert de support aux antibiotiques et que l'association vectrice cathéter, glucose, antibiotiques donne un milieu idéal à la prolifération du candida. Cet auteur trouve que les antibiotiques déséquilibrent la flore saprophyte locale de la peau au contact du cathéter et permettent la pénétration des candida.

Si des candida se trouvent inoculés par une manipulation quelconque dans la tubulure de la perfusion, les antibiotiques ne feront qu'augmenter la virulence des candida (SELIGMAN).

D'après HOFFMANN et SCHMITZ, les antibiotiques agiraient en exterminant la flore bactérienne saprophyte intestinale au point que les champignons saprophytes deviennent pathogènes.

La suppression de l'entérosynthèse des vitamines produites par la flore microbienne provoque une carence vitaminique B. Selon HARRIS une telle carence entraîne une diminution de la résistance tissulaire locale permettant ainsi la pénétration du candida, incapable de franchir une muqueuse saine ou un tissu péri-veineux.

Quoi qu'il en soit, il est difficile de retenir un seul facteur responsable.

3) Les corticoïdes

Les hormones cortico-surréaliennes souvent associées aux antibiotiques ont été citées à de nombreuses reprises comme favorisant les septicémies à candida.

ZIMMERMAN, GUY et COHEN, montrent que les corticoïdes diminuent le rôle de phagocytose du système réticulo-endothélial. Ces corticoïdes stimuleraient donc la croissance des candida.

D'après VIALATTE, la corticothérapie et l'antibiothérapie entraînent une exacerbation de la mycose dont l'agent va se fixer au niveau de la veine traumatisée par la perfusion.

1/3 des malades de WILLIAMS reçurent des corticoïdes ; aucun ne survécut.

Chez 4 de nos observations personnelles, les corticoïdes ont été utilisés avant l'apparition de la septicémie. Pour trois malades sur 4, la voie d'abord de la corticothérapie s'est faite par le cathéter. Aucun ne survécut.

IV) L'INFLUENCE DE L'ALIMENTATION PARENTERALE

1) Le sérum glucosé est le soluté utilisé pour véhiculer les antibiotiques. Il est fréquemment administré dans l'alimentation parentérale du nouveau-né. Le sérum glucosé hypertonique très nutritif provoque une forte concentration du glucose à l'extrémité endo-veineuse du cathéter. Cette concentration peut expliquer pourquoi les candida pullulent souvent à ce niveau. Ajoutons que le candida se développe de façon privilégiée en milieu glucosé.

400 à 600 ml de glucose hypertonique par jour apportent 1000 à 1500 calories, c'est-à-dire, la moitié de la ration calorique journalière. De ce fait, un état d'hyperglycémie constant variant entre 1,5 et 2 g pour 1000, entretient la croissance du candida.

Dans nos observations, tous les malades ont reçu des perfusions glucosées pendant des périodes de 5 à 18 jours (10 jours en moyenne) avant l'apparition de la septicémie à candida.

2) L'apport protidique et vitaminique

L'alimentation artificielle apporte surtout des hydrates de carbone. GARIN note le rôle débilant d'une réaction calorique et protéique très insuffisante.

GRACIANSKY a prouvé qu'une carence en vitamine A, vitamine B et en protides, augmente la mortalité des rats infectés.

BUREAU , BARRIERE et Coll. apportent une confirmation clinique. Un malade présentant un syndrome carentiel post-gastro-entérostomique est guéri par le rétablissement du transit intestinal.

CURRY et QUIE montrèrent récemment aux ETATS-UNIS l'apparition de 22 cas de septicémies à candida survenues chez 33 malades après hyper-alimentation prolongée parentérale pour dysfonctionnement gastro-intestinal grave.

Deux de nos malades guéris présentaient une carence protidique importante. L'un d'origine éthylique, l'autre par gastrectomie et refus d'alimentation, nécessitaient une hyper-alimentation protidique sous multène, bionutryl et trophysan.

Par contre, WILLIAMS et Coll. mettent l'accent dans plusieurs cas de septicémies à candida sur l'influence hypothétique des solutions d'acides aminés.

Un cas de septicémie à candida survenait dans nos observations sous injection de trophysan uniquement.

3) L'influence des transfusions a été expliquée dans le paragraphe consacré à la contamination.

Certaines exsanguino-transfusions furent responsables comme le signale DENNIS de septicémie à candida.

WILLIAMS sur le tableau 6, résume certains effets du traitement antérieur avant la découverte de la septicémie à candida.

TABLEAU N° 6

THERAPEUTIQUE	Nombre de cas	% de survivants
Antibiotiques à large spectre	26	27 %
Corticoides	9	0 %
Immuno-suppresseurs	2	0 %
Hyperalimentation parentérale	18	33 %
TOTAL	27	30 %

V) LE ROLE INDISPENSABLE DU CATHETER

Malgré toutes les complications septicémiques qu'il peut donner, le cathéter a marqué un progrès indiscutable dans les techniques de réanimation.

Il serait hors de question de l'abandonner.

Son utilisation reste indispensable chez les malades agités, les grands deshydratés, chez ceux qui nécessitent des quantités massives et rapides de sang, de plasma ou de solutés de remplacement. Son recours est nécessaire pour les médicaments corrosifs dont l'utilisation endoveineuse doit être stricte (hypertonique, nor adrénaline etc...).

Enfin, en cas d'épuisement veineux superficiel, le cathéter devient indispensable.

L'utilisation du cathéter ne doit pas être un geste systématique devant tout apport parentéral. Il doit être réservé à la réanimation intensive.

L'association vectrice glucose, cathéter et antibiotique pendant 10 jours en moyenne dans nos observations, est retrouvée avant l'apparition de la septicémie à candida.

LE MALADE

D) LE TERRAIN

La dissémination hématogène des candida, connue depuis longtemps, s'observait exclusivement par origine endogène intestinale.

L'origine exogène à la suite de l'introduction du cathéter survient chez des patients altérés, sur le plan général.

1) La diminution des résistances de l'organisme comme le souligne TRAISSAC peut survenir à la suite, de prédispositions locales, d'une réceptivité individuelle, d'un affaiblissement des défenses dû à la maladie initiale, ou d'un facteur endocrinien.

a) La prédisposition locale semble favoriser la septicémie à candida chez le prématuré, l'enfant rachitique, le malade cachectique et dans la candidose cutanée. SYMMERS explique que la complication septicémique peut s'observer dans l'hypogammaglobulinémie.

b) La réceptivité individuelle joue un rôle important car, n'importe quelle maladie aux réserves immunitaires diminuées ne fait pas forcément une septicémie à candida.

c) L'existence d'une maladie primitive sous-jacente prédispose le patient et nécessite la mise en place de thérapeutiques actives et agressives. La septicémie à candida survient comme une surinfection importante de l'affection primitive elle-même entraînant une atteinte sévère de l'état général.

d) Le facteur endocrinien

Les candidoses vaginales augmentent de 5 à 30 % dans les trois derniers mois de la grossesse.

L'hypoparathyroïdie a été retrouvée associée à une septicémie à candida 10 fois par SALUSEN, 1 fois par VIC DUPONT.

BOUR, HERVOUET et GIOMBETTI ont montré les difficultés du traitement causées par le syndrome de CUSHING. La maladie d'ADDISON rapportée par WINTER paraît moins fréquente.

Le diabète sucré, bien que nié par certains auteurs malgré l'hyperglycémie qu'il provoque, se complique de septicémie à candida dans les observations de DROUHET et LOURIA. Nous-même, nous mettons en évidence 2 cas de terrains para-diabétiques.

2) La lévurémie

Dans une statistique de 1968, sur 30 malades, VIC DUPONT et Coll. ne relèvent que 6 cas authentiques de septicémies, alors que, 18 cas correspondent à des décharges mycosiques et 6 cas à des candidémies préagoniques. Ces tableaux cliniques, souvent à la frontière de la septicémie concernent des malades faisant l'objet d'un cathétérisme veineux de perfusion et chez lesquels surviennent brusquement une poussée fébrile et des frissons transitoires. Le retrait du cathéter supprime tous les signes cliniques.

Aucun traitement complémentaire ne s'impose.

La notion de terrain intervient. Certains malades qui ont transité dans le sang des candida font des septicémies, d'autres patients n'en font pas. Claire TASCHKJIAN et Coll. expliquent l'influence du système réticulo-endothélial dans l'identification de ses 4 types sérologiques.

Là où le potentiel immunitaire est bon, une lévurémie transitoire disparaît rapidement par la phagocytose des cellules immunitaires. La formation des anticorps sera faible car, le contact antigénique aura été de courte durée.

Lorsqu'il s'agit d'un malade préagonique les ressources immunitaires seront tellement déficientes que le sujet sera en anergie. Une lévurémie isolée sera le point de départ d'une septicémie. Ceci semble expliquer l'augmentation de fréquence des septicémies à candida par hypogammaglobulinémie ou par greffe après injection de sérum lymphocytaire.

II) LA MALADE INITIALE

1) Les maladies infectieuses représentent dans certaines séries 50 % des affections initiales (VIC DUPONT).

- une septicémie à staphylocoques, streptocoques, gram négatifs avec antibiothérapie intra-veineuse massive se complique parfois de dissémination sanguine à candida comme dans 2 de nos observations.

Le pronostic est souvent fâcheux, car le traitement de la complication risque de réveiller la septicémie initiale. Le traitement seul de l'affection primitive entraîne souvent le décès par complication septicémique à candida. Le temps de latence variable entre l'apparition de l'infection initiale et la complication à candida dépend du terrain et du traitement.

- les méningites purulentes ou bacillaires (NWALA), les tuberculoses pulmonaires et les surinfections bronchiques se compliquent parfois de septicémie à candida. VIC DUPONT nous relate un cas d'ostéomyélite et une infection urinaire comme point de départ de ces affections mycosiques.

- le tétanos avec septicémie à candida illustre bien les difficultés des techniques de réanimation médicale dans les affections initiales graves.

Parfois, une intrication de deux affections, tel un tétanos et une maladie pulmonaire, une néoplasie surinfectée comme dans notre 1^{ère} observation se complique d'une septicémie à candida. Malheureusement, cette troisième infection est souvent la dernière.

2) Les maladies néoplasiques se rencontrent souvent. Le pourcentage de survenue au cours des hémoréticulopathies malignes est souvent plus élevé que pour les autres affections malignes.

PREISLER montre l'influence des leucoses sur le taux des anticorps anti-candida. Les affections néoplasiques retrouvées 3 fois sur 7 cas dans notre étude sont souvent compliquées de surinfections bactériennes comme dans les cas n° 1 et n° 3.

3) Les affections cardiaques antérieures font le lit des endocardites mycosiques en permettant la greffe du candida sur les lésions séquellaires. Le rhumatisme articulaire aigu, les endocardites bactériennes et la chirurgie cardiaque avec les prothèses valvulaires, les cicatrices de commissurotomie en sont les affections responsables.

4) Les états cachectiques

Les syndromes carentiels, notamment d'origine éthylique sont les plus souvent responsables. Des cirrhoses hépatiques ont été rapportées par KLIMOWICZ et récemment par HERVOUET avec septicémie mycosique. Les états de dénutrition par dysfonctionnement gastro-intestinal grave comme le signale CURRY sont corrigés par l'apport calorique. Nous avons vu dans un paragraphe précédent l'influence hyperglucidique par cathéter dans la survenue de la septicémie.

5) Les autres affections médicales retrouvées comme le tétanos, l'oedème aigu du poumon, les intoxications médicamenteuses, les coma carus, les anuries graves et les pancréatites aiguës peuvent se compliquer de septicémie à candida par les techniques de réanimation médicale. Certaines candidoses généralisées s'observent même dans des neuropathies, des collagénoses et des anémies aplasiques.

Toutes ces maladies initiales sont des affections graves qui épuisent l'organisme.

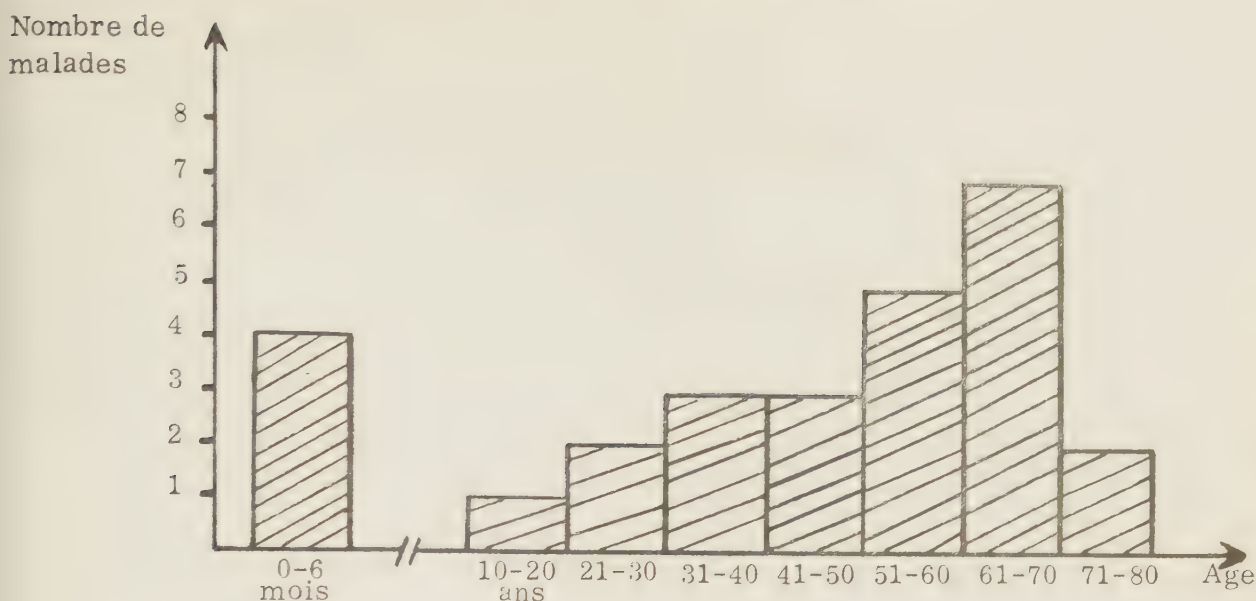
III) L'AGE ET LE SEXE

1) L'Age

Actuellement, la septicémie à candida s'observe surtout aux âges extrêmes de la vie, mais HAXEL précise qu'elle peut se voir à tous les âges.

Une étude de WILLIAMS et Coll. de l'apparition de la septicémie à candida en fonction de l'âge permet de dire dans le tableau n° 7 que 50 % des malades ont plus de 50 ans, et que 14,8 % des patients sont des nourrissons de moins de 6 mois. Aucune septicémie n'a été observée dans leur série entre 6 mois et 10 ans.

TABLEAU N° 7 (d'après WILLIAMS & Coll.)



2) Le nourrisson

Les circonstances qui font éclore aujourd'hui la maladie chez l'adulte ont accru parallèlement sa fréquence chez l'enfant. Beaucoup de facteurs de survenue de ces septicémies à candida après pose de cathéter sont réunis. Comme le signale ASHCRAFT et LEAPE, ces petits patients cachectiques, prématurés reçoivent dans leur alimentation parentérale indispensable, des antibiotiques à large spectre, de la cortisone et une concentration glucosée importante.

L'aiguille épicroânienne de faible calibre minimise l'influence du matériel de perfusion dans l'apparition de la septicémie à candida.

Par contre, des perfusions de 100 à 120 ml/kg chez un nourrisson de 3 mois sont régulièrement utilisées. Ces quantités d'apport pour un adulte sont exorbitantes et expliquent la très grande influence de l'hyper-alimentation parentérale dans le déclenchement des septicémies à candida. Ces perfusions nécessaires sont parfois encore plus importantes pour la deshydratation aiguë du nourrisson.

PROCHAZKA et Coll., PHILIPPIDIS et Coll. ont récemment observé que cette alimentation parentérale s'était compliquée de syndrome de coagulation intra-vasculaire avec septicémie à candida.

3) Le Sexe

Les hommes semblent plus fréquemment impliqués dans ce processus pathogénique que les femmes. HAXEL recense sur 192 observations 116 malades de sexe masculin pour 76 sujets de sexe féminin. Nous-même comptons 5 hommes pour 2 femmes.

DOUCHET et MULLER ont étudié la prédisposition de 2 500 sujets sains aux infections à candida. De leur étude sérologique, ils retiennent que les sujets de plus de 50 ans sont les plus touchés avec prédominance du sexe féminin. La gravidité a également un rôle favorisant.

Il semble donc que les femmes soient plus touchées dans les candidoses superficielles et les hommes dans les septicémies à candida.

IV) LES AUTRES MODIFICATEURS DE TERRAIN

Certains médicaments modifient le terrain. Le rôle des antibiotiques, des corticoïdes et des perfusions a déjà été étudié dans un paragraphe précédent.

Le sérum lymphocytaire et les greffes d'organes modifient l'organisme.

RIFKIND et Coll. au cours de 51 transplantations rénales, découvrirent 14 septicémies à candida à l'autopsie.

Les antimétabolites comme la 6 - mercaptopurine, l'aminoptérine, la tri-éthylène mélamine, favorisent ces septicémies mycosiques (BERNARD, MATHE, DROUHET).

PREISLER met en évidence l'influence de la vincristine, de la prédnisone et de la radiothérapie dans les septicémies à candida sur leucose.

L'affection initiale grave diminue les réserves du malade, modifie le terrain et favorise l'infection à candida. Les hommes semblent moins touchés par les candidoses superficielles et paraissent plus fragiles aux septicémies à candida.

CHAPITRE V

CONSEQUENCES PRATIQUES

I) CONTRE-INDICATION AU CATHETER

Aux cathéters de polyéthylène on doit dans la mesure du possible préférer les aiguilles, et si dans certaines circonstances, l'emploi du cathéter est obligatoire, la dénudation doit être évitée.

La pose du cathéter apparaît rétrospectivement beaucoup plus comme une mesure systématique de commodité que comme une nouvelle nécessité.

En aucune façon le cathétérisme veineux ne doit être considéré comme un geste de routine. Son utilisation devrait être réservée à la réanimation intensive.

Les perfusions à l'aiguille de petit calibre provoquent moins d'infections phlébitiques. La manipulation du matériel est beaucoup moins compliquée et moins longue. Leur mise en place est moins traumatisante. Toutes les petites veines du membre supérieur (avant-bras, dos de mains, poignet) du scalp chez le nourrisson doivent être utilisées. La courte durée des perfusions à l'aiguille minimise les risques infectieux toujours possibles.

VIC DUPONT et son équipe réussirent à perfuser à l'aiguille des endocardites durant 4 à 6 semaines sans recourir aux cathéters veineux.

L'apparition récente de longues "aiguilles" en plastique semi-souples (MEDICUT, BRAUN) de moyen calibre, introduites dans la veine par une aiguille-guide métallique réduisent l'utilisation des cathéters. Elles permettent par leur calibre d'injecter rapidement des quantités plus importantes de liquide que les aiguilles classiques. La partie métallique protégée partiellement par le tube plastique traumatise moins la veine. Il n'est pas nécessaire de faire glisser le tube en polyéthylène à travers l'aiguille-guide, comme dans les cathéters. Cette action, source de surinfection traumatise l'endoveine. La manipulation est moins longue. Le bloc plastique métal en place, il suffit d'enlever l'aiguille métallique. L'existence d'un ergot sur certaines de ces "aiguilles" en plastique permet une fixation plus efficace.

L'introduction intra-veineuse sur une distance de 4 à 6 cm classe ces "aiguilles" entre les cathéters et les aiguilles classiques.

II) L'ASEPSIE

1) La pose du cathéter

Dès règles strictes d'asepsie doivent être respectées. Leur application est parfois peu compatible avec les conditions d'urgence. L'utilisation de champs et de gants stériles est très recommandée. La désinfection de la peau à l'alcool iodé est indispensable. Une stérilité correcte du cathéter est indispensable et la date de stérilisation devrait être indiquée sur les emballages.

La pose doit se faire au membre supérieur à l'aide de perfusions percutanées sur aiguille porteuse. Une certaine inclinaison de l'aiguille sur la peau est nécessaire pour que la pénétration cutanée se fasse à distance de l'introduction veineuse. Les risques d'infection sont alors moins grands. Le cathéter doit remonter dans la veine doucement sans mandrin, pour éviter que le traumatisme endo-veineux soit trop important. Cette manipulation assez compliquée et difficile doit s'accompagner d'une asepsie rigoureuse. Lorsque le cathéter est mis en place, il ne doit plus rester d'accessoires qui pourraient traumatiser le cathéter. C'est le cas du cathéter où l'aiguille-guide reste en place après son retrait de la veine.

L'orifice de sortie du cathéter fixé et recouvert d'hexachlorophène et d'antifongique local, doit être protégé par un pansement hermétique stérile, et daté.

2) La dénudation

Si la dénudation est seule possible, il faut la pratiquer comme un acte chirurgical au bloc opératoire, et non au lit du malade, comme c'est trop souvent le cas dans les services de médecine. La plaie cutanée est aussi réduite que possible. Le cathéter pénètre par un contre-orifice, sous la peau, à distance de la plaie de dénudation.

Ce cathéter est solidement fixé pour éviter son va-et-vient et ne doit pas être enfoncé trop loin. Le même pansement avec soins comme pour le cathéter classique doit être effectué.

3) L'hémoculture

S'il est vrai que le sang est physiologiquement stérile, l'atmosphère,

les mains de l'opérateur et la peau du malade sont eux septiques. Il est nécessaire de ponctionner aseptiquement sous peine de rendre nul l'intérêt de l'examen. C'est pour cela que la technique est presque une liturgie.

L'opérateur après avoir choisi sa veine, ganté stérilement, désinfecte à la teinture d'iode la région désirée. Pendant ce temps, un aide allume une lampe à alcool. Le manipulateur sort avec précautions sans souillure, une seringue munie d'une aiguille qui a été stérilisée, toute montée. Il flambe l'aiguille et ponctionne la veine en retenant son souffle. Il ne doit pas aspirer d'air dans la seringue, puisque l'air est contaminé. Il prend 12 cc, sort l'aiguille et l'ensemence sur le milieu devant la lampe à alcool. La peau iodée du malade est nettoyée à l'alcool. Il faut faire l'hémoculture en période d'ascension thermique à raison de 2 à 3 ponctions espacées.

III) LA SURVEILLANCE DU CATHETER

1) L'asepsie régulière

Les aiguilles de perfusion doivent faire l'objet des mêmes soins que le cathéter. Le badigeonnage quotidien à l'hexachlorophène et aux antiseptiques locaux est nécessaire. Le pansement daté doit être refait stérilement tous les jours.

Les injections intra-veineuses directes dans la perfusion doivent se faire après désinfection à la teinture d'iode du bouchon de caoutchouc de la bouteille protégeant le médicament. L'aiguille qui a servi à aspirer le médicament à travers le bouchon ne doit pas resservir pour injecter dans la perfusion.

Il semble préférable de laisser en place la tubulure avec le cathéter à chaque changement de flacon. La manipulation lors du changement de tubulure provoque une cause supplémentaire de risque de surinfection de la plaie cutanée.

2) Le retrait du cathéter

Même en l'absence de signes locaux, le cathéter ne doit pas rester en place plus de 3 jours. Sa surveillance se pratique comme une plaie opératoire.

L'apparition d'une rougeur sur le trajet veineux, d'un gonflement discret du membre perfusé, d'une tuméfaction locale, d'une douleur au siège d'introduction du cathéter, d'une augmentation inexplicée de la température, nécessitent l'ablation immédiate du cathéter.

Le retrait sans attendre le résultat de l'hémoculture est un préalable à tout traitement efficace. L'ablation précoce du cathéter permet parfois de faire cesser les décharges mycosiques. Lorsque son rôle est méconnu quand les signes locaux sont minimes et même absents, une phlébite suppurée va se constituer entraînant un état septicémique ou septico-pyohémique.

Après nettoyage de la peau à l'alcool iodé, le cathéter est retiré avec des pinces stériles. La partie proximale est cultivée au laboratoire.

IV) LES MEDICATIONS

1) L'Amphotéricine B

Notre méthode de traitement intra-veineux a déjà été expliquée dans l'analyse thérapeutique de nos cas personnels.

Cet antifongique intra-veineux doit être institué en cas de non amélioration clinique dans les 48 h, malgré l'ablation du cathéter. Son administration doit être progressive, injectée avec précautions tous les deux jours, complétée par l'adjonction de potassium per os et de bicarbonate pour éviter les signes d'intolérance.

Les critères d'arrêt du traitement jugés par l'évolution thermique, sur la négativité des cultures de candida, peuvent être envisagés avec la diminution des taux des anticorps aux épreuves immunologiques.

2) Mesures prophylactiques

En cas d'antibiothérapie de longue durée et chez des terrains faisant craindre une candidose, des antifongiques et des vitamines B par voie orale devraient être administrés. Il faut s'efforcer de rétablir l'état général et de réparer les carences.

La fréquence croissante des septicémies après cathéter impose de rigoureuses mesures préventives. La cathétérisation d'une veine lorsqu'elle est indispensable, doit être limitée à 3 jours au membre supérieur.

Un pansement daté, hermétique, surveillé quotidiennement, doit recouvrir stérilement n'importe quel type de matériel de perfusion.

CONCLUSIONS

—

Dans un service de médecine générale du Centre Hospitalier d'AMIENS, nous avons constaté que 7 observations possédaient en facteur commun une perfusion au cathéter, avant l'apparition des premiers symptômes de septicémie à candida.

Nous avons pu établir à l'aide de travaux français et étrangers, quelques constatations sur ces infections, après pose de cathéter :

1) L'augmentation de fréquence de ces septicémies va de pair avec les progrès des techniques de réanimation sur ces malades déficients :

- 50 % sont âgés de plus de 50 ans, avec prédominance masculine,
- une partie non négligeable est constituée par des nourrissons.

2) L'association vectrice, composée du cathéter, du sérum glucosé et de l'antibiothérapie à large spectre est trop souvent considérée comme un geste de routine. Dans nos observations, l'exaltation du candida saprophyte de la peau était probablement provoquée.

3) Il faut noter l'intérêt de l'immunologie et notamment de l'immunofluorescence pour affirmer le rôle pathogène du candida dans une septicémie. Cette technique est très utile pour s'assurer de la stabilisation ou de la guérison des foyers métastatiques et pour ne pas poursuivre un traitement à l'Amphotéricine B, très souvent toxique.

4) Devant l'apparition d'une température inexplicée chez un malade perfusé, il faut penser à retirer le cathéter et à le cultiver. Ce geste thérapeutique peut éviter une septicémie par suppression du risque de propagation du candida au niveau du point d'introduction. Si l'apyrexie n'est pas obtenue

rapidement, il faut prévoir un traitement électif.

5) Enfin, nous avons envisagé quelques conséquences pratiques :

- il faut perfuser, dans la mesure du possible, à l'aide d'aiguilles au membre supérieur,
- l'utilisation du cathéter doit être réservée aux indications impératives pendant une durée inférieure à trois jours,
- la technique d'introduction doit être aussi stérile que possible,
- la cathéter sera surveillé attentivement comme une plaie opératoire.

La prophylaxie est l'élément essentiel qui permettra sans doute de réduire le pourcentage des septicémies à candida.

Le pronostic souvent sombre reste fonction de la maladie associée.

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	p. 1
<u>HISTORIQUE</u>	p. 2
<u>CHAPITRE I : MANIFESTATIONS GENERALES DES SEPTICEMIES A CANDIDA.</u>	
- Rappel des manifestations cliniques.	p. 3
- Les données de biologie classique et moderne.	p. 9
- Les différentes étiologies.	p. 17
<u>CHAPITRE II : LES 7 CAS PERSONNELS</u>	p. 20
<u>CHAPITRE III : ANALYSE DES CAS PERSONNELS</u>	p. 33
<u>CHAPITRE IV : ETUDE DES CONDITIONS DE SURVENUES</u>	
- Le cathéter.	p. 45
- Le malade.	p. 54
<u>CHAPITRE V : CONSEQUENCES PRATIQUES</u>	p. 60
<u>CONCLUSION GENERALE</u>	p. 65

BIBLIOGRAPHIE

—

1. ACAR (J.F.), SICARD (D.)

Chimiothérapie des mycoses profondes.

La Revue du Praticien - Tome XVIII - 19, pp. 2965-2971

2. ALIZON (M.)

Traitement des infections à *Candida Albicans* du nourrisson.

La Vie Médicale, 1963, 44, 1561-1564.

3. AMBROISE-THOMAS (D.)

Etude séro-immunologique de 10 parasitoses par les techniques immunoélectrophorétiques.

Lyon, 1969, Thèse Science.

4. ANDRIOLE (V.T.), KRAVETZ (H.M.), ROBERTS (W.C.) & Coll.

Candida endocarditis. Clinical and Pathological Studies.

Amer. J. Med., 1962, 32, 251-285.

5. APPLE YARD (N.J.), LLOYD (J.K.)

Candida septicaemia.

British Medical Journal, march 1969, p. 577.

6. ASHCRAFT (K.W.) and LEAPE (L.L.)

Candida sepsis complicating parenteral feeding.

J.A.M.A. April 20, 1970, vol. 212, n°3, pp. 454-456.

7. AUGUSTIN (P.)

Mycoses du système nerveux central.

La Revue du Praticien - Tome XVIII, n°19, pp. 2951-2956.

8. AXELSEN (N.H.)

Quantative immunoelectrophoresis : 78 antigens demonstrated in *C. Albicans*, 19 *C. Albicans* precipitins identified and quantitated in a patient serum.

In "Soc. Int. Mycol. Hum. Anim., Vème Congr. Paris, 1971, CR.", Paris, Inst. Pasteur 1971, 24 x 16, 246.

9. BAGROS (P.), THOMASSIN (N.), RAPIN (M.) & Coll.

Les complications infectieuses des cathétérismes veineux prolongés.

Sem. Hôp. Paris, 1966, 42, 3355-3362.

10. BALDONE (J.A.) et Coll.

Bilatéral *Candida Albicans* endophthalmitis.

Southern. Med. J. 61 : 1196 passim, nov. 1968.

11. BARRETT (B.), VOLWILHER (W.), KIRBY (W.M.M.) et Coll.

Fatal systemic moniliasis following pancreatitis.

Arch. Intern. Med. 1957, 99, 209-213.

12. BASTIN (R.)

L'état septicémique. Evolution des faits cliniques et bactériologiques.

Revue du Praticien, mai 1969, 1921-1972, n°13, Tome XIX.

13. BASTIN (R.) et SICARD (D.)

Septicémies et endocardites à levures et à *aspergillus*.

Revue du Praticien n°19, Tome XVIII, 2927-2937.

14. BATTIN (J.), ALBERTY (J.), AZANZA (X.) et SAINT-SUPERY (G.)

Un nouveau cas de septicémie à *Candida Albicans* provoquée par les cathéters de perfusion veineuse.

Guérison par l'Amphotéricine B.

Bordeaux Méd., sept. 1968, 1, n°9, 1647-1650.

15. BATTIN (J.), ALBERTY (J.), AZANZA (X.) et SAINT-SUPERY (G.)

Un nouveau cas de septicémie à *Candida Albicans* provoquée par les cathéters de perfusion veineuse.

Arch. Franç. Péd. déc. 1968, 25, n°10, 1190.

16. BENDEL (W. L.) et RACE (G. J.)

Candidiase aiguë disséminée dans l'anémie aplastique.
Arch. of Int. Med., déc. 1961, 108, n°6, 916-924, Fig. 12.

17. BERNARD (J.), MATHE (G.), DROUHET (E.)

Les infections à Candida Albicans au cours des hémopathies
décompensées et leur traitement par la Nystatine.
Sang, 1955, 26, 490-495.

18. BEURY (J.) et NICOLAS (F.)

Traitement par l'Amphotéricine B de 2 cas de candidose.
Bull. Soc. Fr. de Dermato. Syph. 1965, 9, 11-12.

19. BIGUET (J.), TRAN, VAN KY (P.) et ANDRIEU (S.)

Etude comparative électrophorétique et immunologique
des antigènes des levures du genre candida.
Mycopathologie, 1962, 17, 239-254.

20. BIGUET (J.), HAVEZ (R.), TRAN VAN KY (P.) et DEGEAY

Etude électrophorétique, chromatographique et immunolo-
gique des antigènes de C.A.
Caractérisation de 2 antigènes spécifiques.
Ann. Inst. Pasteur, 1961, 100, 13-14.

21. BONATTI (W. D.), JAEGER (E. A.), FRAYER (W. C.)

Endogenous fungal endophthalmitis. Clinical course in a
successfully treated case.
Arch. Ophthal., Chicago, 1963, 70, 772-774.

22. BOULADE (L.) et RIOUX (J. A.)

A propos d'un cas de panophtalmie mycosique métastatique
Bull. Soc. Opht. Franç. 1961, vol. 8.

23. BOUR (H.), ROMAN (M.), BATTESTI (J. P.), SCHAISSON (G.)

Réflexions sur les septicémies à Candida tropicalis : A
propos d'un cas.
B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1962, 113, n°12, 930-942.

24. BOUVIER (L.M.)

Septicémie à *Candida Albicans* chez l'enfant.

A propos d'une observation.

Concours Médical 20 (III), 1971, 93, 12, pp. 2149-2153.

25. BOUVIER (J.), CONSTANZA (J.L.), THENOT (A.), PASSERON (J.),
DI MENZA (C.)

La responsabilité des actes stomatologiques dans la dissémination sanguine du candida.

Méd. Int. Vol. 3, n°4, avril 1968, 315-321.

26. BOYD (J.F.) et CHAPPEL (A.G.)

Fatal mycetosis due to *Candida Albicans* after combined steroid and antibiotic therapy.

Lancet 1961, 2, 19-22.

27. BROWN (C.), PROPP (S.), GUEST (M.) et Coll.

Fatal fungus infections complicating antibiotic therapy.

J. Amer. Med. Ass. , 1953, 152, 206-207.

28. BUREAU (Y.), BARRIERE (H.), LITOUX (P.) et BUREAU (Mme B.)

Candidose généralisée au cours d'un syndrome de dénutrition intense.

Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., janv-mars, 1963, 70, n°1, 52-54.

29. BURRY (H.C.)

Monilial septicaemia in akute leukaenia successful treatment in a case complicated by acute uric acid nephropathy.

New. Zeal. Med., J., 1966, 65, 38-41.

30. CABANNE (F.), KLEPPING (Cl.), MICHIELS (R.) et DUSSERRE (P.)

Septicémie fungique terminale d'une leucose aiguë traitée par antibiotiques et corticoïdes.

Arch. Anat. Path. 1963, Vol. 11, n°2, pp. 83-90.

31. CAPRON (A.), VERNES (A.), FRUIT (J.) et DOUVRY (F.)

Le diagnostic immunologique des candidoses. Evaluation de 2 techniques : Immunoélectrophorèse et Immunofluorescence.

A propos de 187 observations - (à paraître début 1973)

Lille Médical.

32. CAVALIER (M.)

Etude clinique des infections généralisées à *Candida Albicans*.
Thèse Paris, 1963, n°689, 105 pages.

33. CHAPMAN (M.G.)

Moniliase disséminée mortelle à la suite d'un traitement
prolongé par antibiotiques.
California Med., fév. 1957, 86, n°2, 120-124.

34. CHAPTAL (J.), JEAN (R.), RIDOUX (J.), PAGES (A.), DOSSA (Mme. D)
et COSTEAU (J.)

Septicémie et septicopyohémie à *Candida Albicans* chez
l'enfant.
Sem. Hôp. Paris (Annales de Pédiatrie), 1965, 41, pp.330-341.

35. CHAPTAL (J.) et JEAN (R.), RIOUX (J.), PAGES (A.), DOSSA (Mme D.),
COSTEAU (J.)

Septicémie et septicopyohémie à *Candida Albicans*.
Etude clinique, biologique, anatomique et thérapeutique.
Arch. Franç. Péd. av. 1965, 22, n°4, 461-462.
Annale de Pédiatrie VI, 1965, 488-495.

36. CHAPTAL (J.) et JEAN (R.), RIOUX (J.), PAGES (A.), DOSSA (Mme D.)
COSTEAU (J.)

Septicémie et septicopyohémie à levures (*Candida Albicans*).
Montpellier Méd., juill.août 1963, 64, n°1, 5.

37. COLLINS (R.N.), BRAUN (P.A.), ZINNER (S.H.) and KASS (E.H.)

Risk of local and systemic infection with polyethylene intra-
venous catheters.
A. prospective study of 213 catheterizations.
New England J. Med. 1968, 279, 7, pp. 340-343.

38. CONN (N.K.), CREAN (G.P.), MACCABE (A.F.) et MAC LEAN (N.)

Candidiase généralisée et endocardite dues au "*Candida*
tropicalis".
Brit. Med. J. 11 avril 1959, n°5127, 944-947, 6 fig.

39. CONNETT (M.C.)

Thrombophlébite septique mortelle à *Candida Albicans* après
antibiothérapie prolongée.
Arch. Surg. Chicago. nov. 1960, 81, n°5, 726-732.

40. CORSE (J.A.), AGOSTINELLI (R.), BRANDRISS (M.)

Maintenance et venous polyethylene catheters to reduce risk of infection.

J. Amer. Med. Ass. 1970, 210, 11, 2075-2077.

41. CORDIER (J.), RENY (A.) et RASPILLER (A.)

Localisation oculaire au cours d'une septicémie à Candida Albicans.

Bull. Soc. Opht. France, juill-août 1969, 69, n°7, 8, 688-699.

42. COUDERT (S.), KIEN TRUONG (T.), AMBROISE-THOMAS (F.), DOUCHET (C.), POTHIER (M.A.)

Septicémies à Candida Albicans. Etude sérologique par immunofluorescence. Agglutination immunoélectrophorèse.

Bull. de la Soc. de Path. Exo. 1967, 60, pp. 493-503.

43. CURRY (C.R.), QUIE (P.G.)

Fungal septicemia in patients receiving parenteral hyper-alimentation.

New. Engl. J. Med. U.S.A. 1971, 285, 22, 1221-1225.

44. DEBRE (R.), LELONG (M.), MOZZICONACCI (P.), ROBINEAU (J.), LE TAN VINH (Q.), GRENBACH (R.).

Les infections à Candida Albicans du nourrisson et de l'enfant. Ann. Péd. (Sem. Hôp.) 1957, 22 nov. , 33, pp. 731-750.

45. DENNIS (D.L.), PETERSON (C.G.), FLETCHER (W.S.)

Candida septicemia in the severely traumatized patient.

J. Trauma., 8, 177-185, 1968.

46. DENNIS (D.), MILLER (M.J.), PETERSON (C.G.)

Candida septicemia.

Surgery Gynecology and Obstetrics, 1964, 119, n°3, pp. 520-530.

47. DEPARIS (M.), MANIGAND (G.), LEVILLAIN (R.), DROUHET (E.) et VADOUAL (J.)

Les endocardites mycosiques à candida.

Coeur et Méd. Int. 1962, 1, pp. 397-406.

48. DEPARIS (M.) et MANIGAND (G.)

L'endocardite à candida.

Sem. Hôp. Paris, 20 janv. 1963, 39, n°4, 174-179.

49. DICK (H.J.), MULLIN (E.W.)

Myxoma of heart complicated by blood stream infection of staphylococcus aureus and candida parakrusel'.

N.Y. Med. J., 1956, 56, 856-859.

50. DOLAN (C.T.), IHRKE (D.M.)

Further studies of the germ. Tube test for Candida Albicans identification.

Amer. J. Clin. Pathol. U.S.A. 1971, 55, n°6, 733-734, bibl. (4 réf.)

51. DORDAIN (M.), JEANNE (C.), LEFRANCOIS (R.), HEMET (J.)
FONDIMARE (A.), MALANDAIN, MINNE (Mme) et DAMON.

A propos de 2 cas de septicémies à Candida Albicans.

Société de Médecine de Rouen, avril 1965.

Rev. Med. Normandes, Tome n°9, nov. 1965, pp. 635-645.

52. DOUCHET (Ch.) et MULLER (J.)

Valeur et limites de la sérologie du Candida Albicans.

Lyon Méd. 1972, 227, 11, 1129-1133.

53. DROUHET (E.)

Candidoses. Biologie des candida.

Monographie Squibb, Edit. Paris 1965.

54. DROUHET (E.)

Biologie générale et physio pathologie des mycoses.

La Revue du Prat., Tome XVIII, 19, 1968, pp. 2823-2840.

55. DROUHET (E.)

Chimiothérapie et immunologie des candidoses et des aspergillooses profondes. Aspects actuels des mycoses iatrogènes.

In : "Soc. Int. Mycol. Hum. Anim., Vème Congrès, Paris 1971, CR". Paris Inst. Pasteur 1971, 24 x 16, 297-298.

56. DROUHET (E.), DUVAL (J.)

Aspects biologiques des septicémies à candida.
Etude mycologique de 55 souches de candida isolées d'hémocultures.
Bull. Soc. Franç. Mycol. Med. 1968, 13, 11-13.

57. DROUHET (E.), MARTIN (Cl.)

Aspects actuels des mycoses viscérales et de leur traitement
Gaz. Med. de France 1965, 3395-3401.

58. DROUHET (E.), SEGRETAINE (G.), MARIAT (F.)

Diagnostic de laboratoire des mycoses.
Améliorations récentes des méthodes de diagnostic mycologique et immunologique.
La Rev. du Prat., Tome XVIII, 19, 1968, pp. 2863-2898.

59. ELLIS (C.A.), SPIVACK (M.L.)

Signification de la candidémie.
Ann. of Int. Med., sept. 1967, 67, n°3, 511-522.

60. FILLER (R.M.), ERAKLIS (A.J.), RUBIN (V.G.)

Longterm total parenteral nutrition in infants.
New. Engl. J. Méd. 281, 589-594, 1969.

61. FONTAN (P.), BOUCHAT (J.), MARSOL (C.)

Deux cas de papillo-rétinite exsudative d'origine septicémique.
Bull. Soc. Ophtal. Franç., 1966, 1203-1212.

62. FOUCAULT (J.P.), LOYAU (G.), LANIECE (M.), DUVAL (C.),
MOULIN (M.)

Septicémie à Candida Albicans. Localisation péri-veineuse et pleurale. Traitement par Amphotéricine B. Guérison.
L'Ouest Médical (Caen), nov. 1965, 1099-1104.

63. GARIN (J.P.), MONIER (P.), HUMBERT (G.), DESPEIGNE (J.) et
MICHEL (D.).

Septicémie à candida krusei avec localisation conjonctivale et péricardite guérie par l'Amphotéricine B, survenue chez un malade ayant survécu à un tétanos gravissime.
Journ. de Med. de Lyon, n°1088, 5 déc. 1965, 46, pp. 1951-1965.

64. GEIGER (A.J.), WENNER (H.A.), AXILROD (H.D.) et Coll.

Mycotic endocarditis and meningitis ; report of case due to monilia albicans.

Yale J. Biol. Med., 1946, 18, 259-268.

65. GIOMBETTI (R.), HAGSTROM (J.W.C.), LANDEY (S.), YOUNG (M.C.), NEW (M.I.)

Cushing 's syndrome in infancy. A case complicated by monilial endocarditis.

Amer. J. Dis. Child. U.S.A. 1971, 122, n°3, 264-266,

Bibl. (6 réf.).

66. GOLDGRAN (S.)

Contribution à l'étude des septicémies à candida.

A propos de 13 cas observés à la Clinique des Maladies Infectieuses.

Thèse Med. Paris, 1963, n°967, 64 p.

67. GOLDMAN (J.A.), ECKERLING (B.) et BEN BASSAT (M.)

Septicémie fatale à Candida après hystérectomie et transfusion.

Am. J. Obst. Gyn. 15 juill. 1967, 98, n°6, 885-886.

68. GORCE (F.), CHEVRIE (J.J.), AICARDI (J.) et THIEFFRY (S.)

Les complications septicémiques des perfusions veineuses chez l'enfant.

Presse Med. 1968, 76, 1655-1656.

69. GRIVAUX (M.), DELAVIERRE (P.) et SOULIE (J.)

Endocardite à candida sur rétrécissement mitral.

Sem. Hôp. Paris, 14 avril 1971, 47, n°18, 1161-1162.

70. GROFF (D.B.)

Complications of intravenous hyperalimentation in newborns and infants.

J. Pédiat. Surg., 4, 460-464, 1969.

71. GUILLEMAN (P.)

Les médicaments antifongiques.

Rev. du Praticien 1963, 13, 903-911.

72. HARRELL (E.R.), THOMPSON (G.R.)

Moniliase généralisée compliquant un traitement d'endocardite bactérienne. Revue de la littérature et C.R. d'une guérison apparente par la mycostatine parentérale.

Ann. Int. Med. Juill. 1958, 49, n°1, 207-215.

73. HAXEL (F.)

Levures du genre candida isolés d'hémocultures.

Thèse Nancy 1969, n°90, 207.

74. HENDERSON (J.), NICKERSON (J.F.)

Bacterial endocarditis with Candida Albicans superinfection.

Canad. Med. Ass. J., 1964, 90, 452-458.

75. HERRELL (W.E.)

The antifungal activity of 5 fluorocytosine.

Clin. Med. U.S.A. 1971, 78, n°2, 11-3.

76. HERVOUET (D.), VERMEIL (C.), HERBOUILLER (M.), LECLERC (Mme)

Quelques notions nouvelles concernant les septicémies à candida.

Arch. Med. de l'Ouest, 1971, 3, n°2, pp. 63-76.

77. HOFFMANN (D.H.) et SCHMITZ (R.)

Untersuchungen über den einfluss des cortisons auf die experiumtelle. Candidamyhose der kaninckerehornhaut graefes.

Arch. Ophtal. 1963, 166, 260-276.

78. HOROWITZ (A.J.), CARTIN (E.) et GORDON (M.)

Traitement réussi d'une septicémie à Candida Albicans.

Am. J. Obst. Gyn. 15 mars 1969, 103, n°6, 889-890.

79. HOUIN (J.), MARX (C.), HERVET (E.)

Les mycoses génitales.

La Revue du Praticien - Tome XVIII, 19, pp. 2957-2963.

80. HUGUENARD(P.), LAFAIX (C.), DUVAL (J.), OLIVIER (J.J.),
ROUJAS (F.), MORA (M.)

Polyarthrite chronique évolutive. Tétanos, septicémie et
cholécystite à candida.

Deux mois de soins intensifs suivis de guérison.

Ann. Med. Interne, mai 1971, 122, n°5, pp. 619-622.

81. HURWICH (B.J.)

Monilial peritonitis.

Arch. Int. Med. 1966, 117, 405-409.

82. JELLINGER (K.), BANKL (H.)

Central nervous system and skeletal muscle involvement in
systemic candidiasis.

Acta neuropathol. Allem. 1971, 18, n°3, 257-261, bibl. (15 réf.)

83. KAY (J.H.), BERNSTEIN (J.), TSUJI (H.K.), REDINGTON (J.V.),
MILGRAM (M.), BREM (Th.)

Surgical treatment of candida endocarditis.

J.A.M.A. 1968, 203, pp. 621-626.

84. KINGERY (F.A.), PORTLAND (M.D.)

Don't forget about candidiasis.

Jama 1965, 191.

85. KOZINN (P.J.), TASCHDJIAN (Cl.), SEELIG MILDRED (S.),
CAROLINE (L.) and TEITLER (A.)

Diagnosis and therapy of systemic candidiasis.

Sabouraudia 7, 1969, pp. 98-109.

86. KRAUSE (W.), MATHEIS (H.) et WULF (K.)

Fungémie et fungurie après administration orale de Candida
Albicans.

Lancet, 22 mars 1969, 1, n°7595, 598-599.

87. KRÖPELIN (K.), MOSSNER (G.), GEBHARDT (W.)

Subklaviakatheter als Streuherd bei Pilzsepsis.

Dtsch. Med. Wschr., 1968, 93, 1098-1099.

88. KUNSTADTER (R.H.), MAC LEAN (H.) et GREENGARD (J.)

Endocardite mycotique due à "Candida Albicans".

J. Am. Med. Ass. 28 juin 1952, 149, n°9, 829-832, 2 fig.

89. LARCAN (A.), STREIFF (F.), HURIET (C.), PERCEBOIS (G.) et CALAMAI (M.)

Etat septicémique à Candida Albicans puis à Klebsiella
survenu au décours d'une réanimation difficile.

Ann. Med. Nancy, sept. 1963, 2, 1214-1222.

90. LAROCHE (Cl.), GRIVAUX (M.), ETIENNE (J.P.), DELAVIERRE (Ph),
CAQUET (R.) et PATTE (D.)

Hémopathie maligne compliquée de mycoses.

Sem. Hôp. Paris, 1971, 47, 8, pp. 1205-1207.

91. LATOURELLE (Ph.), RANQUE (J.)

Réaction d'immunofluorescence en vue de la recherche des
anticorps anti-Candida Albicans.

Feuilles de Biologie 1966, 7, 27-29.

92. LAUREILLARD (C.M.)

Contribution à l'étude des septicémies secondaires aux
cathétérismes veineux. A propos de 27 observations re-
cueillies à la Clinique des Maladies Infectieuses de l'Hô-
pital Claude BERNARD.

Thèse Paris 1966, 100 p.

93. LE LOURD (R.), LE LOURD (F.), SEMAOUN (I.), WARREN (J.C.),
JOULLIE (M.)

Septicémie double à streptocoque et à candida.

Bordeaux Med. Fr. 1971, 4, n°11, 3197-3208, bibl. (43 réf.).

94. LEMAIRE (Ch. Mme), Epse LECLERC.

Septicémies à candida.

Thèse Nantes 1969-1970, 99 p.

95. LEWIN (K.)

Two cases of monilial septicaemia, secondary to carcinoma
of the mouth, treated successfully with intravenous Ampho-
téricine B.

Post. Grad. Med., 1963, 39, 350-360.

96. LISSAC (J.)

Traitement des septicémies à *Candida Albicans*.
La vie méd. 1963, 1002-1005.

97. LITTAMN (M.L.) et PISANO (M.A.)

Induced resistance of *Candida* species to nystatin and
Amphotericin B.
Antibiotics annual, 1957-1958, 981-987.

98. LOURIA (D.B.), BLEVINS (A.), ARMSTRONG (D.) et Coll.

Fungemia caused by "nonpathogenic" yeasts.
Arch. Intern. Med. 1967, 119, 247-252.

99. LOURIA (D.B.) and BROCONE (H.G.)

The effects of cortisone on experimental fungus infections.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960, 89, 39-46.

100. LOURIA (D.B.), STIFF (D.P.), BENNET (B.)

Disseminated moniliasis in the adult.
Medicine 1962, 41, 307-337.

101. MARQUEZY (R.A.) et Coll.

Septicémie mixte à staphylocoque et *Candida Albicans*.
Candidose cérébrale.
Arch. Franç. Péd. 1959, 16, 1215-1224.

102. MARTIN (L.)

Septicémies à *Candida* et leur dissémination.
Monographie Squibb, 1965, 44p .

103. MOLLARET (P.), BASTIN (R.)

La rançon des antibiotiques.
XXXème Congrès Franç. de Méd. Alger 1955.

104. NASH (G.), FOLEY (F.D.), PRUITT (B.A.)

Candida burn-wound invasion. A cause of systemic candidiasis.
Arch. Pathol. U.S.A. 1970, 90, n°1, 75-8, bibl. (15 réf.) .

105. NVWALA (P.)

Septicémies à candida traitées par l'Amphotéricine B.
A propos de 4 observations personnelles et de 27 observations recueillies dans la littérature.
Thèse Med. Lyon, 1966, n°693.

106. PASTERNAK (J.G.)

Subacute monilia endocarditis. A new clinical and pathological entity.
Amer. J. Clin. Path. 1942, 12, 496-805.

107. PEARL (M.A.) et SIDRANSKY (H.)

Endocardite à "candida". Deux nouveaux cas et revue de 12 cas précédemment relatés.
Am. Heart J., sept. 1960, 60, n°3, 345-353, 4 fig., 1 tabl.

108. PEQUENERA (J.C.), COOPERBERG (L.), VERNELLI (J.C.),
SIBOLICH (M.) et HUBERMAN (E.D.)

Insuffisance rénale aiguë. Episode final d'une septicémie par Candida Albicans.
Rev. Clin. Espan., 15 nov. 1965, 99, 193-195.

109. PERCEBOIS (G.), PARACHE (M.), HAXEL (F.) et GALLOIS (A.M.)

Levures du genre candida isolées d'hémocultures.
Revue de la littérature.
A propos de 17 observations.
Ann. Méd. Nancy août-sept. 1970, 9, 531-539.

110. PHILIPPIDIS (P.), NAIMAN (J. L.), SIBINGA (M.S.) et VALDES-DAPNEA (M.A.)

Coagulation intra-vasculaire disséminée dans la septicémie à Candida Albicans.
J. Pediat. av. 1971, 78, n°4, 683-6.

111. PONTONNIER (F.), RIEU (J.P.), CAMEZIN (M.)

Atteinte oculaire au décours d'une septicémie à Candida Albicans.
Revue Médicale 1970, Toulouse, 57-59.

112. PREISLER (H.D.), HASENCLEVER (H.F.), HENDERSON(E.S.)

Anti-candida antibodies in patients with acute leukemia.
A prospective study.

Amer. J. Med., U. S. A. 1971, 51, n°3, 352-361, bibl. 23 réf.

113. PROCHAZKA (J.V.), LUCAS (R.N.), BEAUCHAMP (C.J.), STRAUSS (R.G.)

Systemic candidiasis with disseminated intravascular coagulation. A complication of total parenteral alimentation.

Amer. J. Dis. Child. U.S.A. 1971, 122, n°3, 255-256.

114. RABOT (D.B.M.)

Sur un cas de septicémie à *Candida Albicans* traitée par la mycostatine en perfusions intraveineuses.

Thèse Paris, 1956, n°936, 54 p.

115. RECORD (C.O.), SKINNER (J.M.), SLEIGHT (P.) et SPELLER (D.C.E.)

Endocardite à candida traitée par 5-fluorocytosine.

Brit. Med. J., 30 janv. 1971, 1, n°5743, 262-264.

116. RICHART (R.), DAMMIN (G.J.)

Candida tropicalis as a pathogen for man.

New. Engl. J. Med. 1960, 263, 474-477.

117. RICHET (G.), DROUHET (E.), DUCROT (H.) et JUNGERS (P.)

Guérison de 2 cas de septicémies à *Candida Albicans*, compliquant une anurie grave. Action de l'Amphotéricine B.
B.M. Soc. Med. Hôp. Paris, 3-10 juill. 1959, 75, n°22-23, 780-786.

118. RIMBAUD (P.), RIOUX (J.A.), NGUYEN VAN LAN (Mme).

Les réactions de déviation du complément dans les septicémies à *Candida Albicans*.

Bull. Soc. Franç. Derm., juill.-août 1963, 70, n°5, 470-473.

119. ROBERTS (F.B.)

Recovery from monial septicemia.

Canad. Med. Ass. J., 1960, 85, 857-860.

120. ROYER (J.), ROLLIN (J.P.) et GAINET (F.)

Observation d'une uvéite au cours d'une septicémie à *Candida Albicans*.

Bull. Soc. Opht. France, av. 1969, 69, n°4, 473-477.

121. SABESIN (S.M.)

Insuffisance rénale et candidase disséminée.

Arch. of Int. Med., oct. 1962, 110, n°4, 526-534.

122. SALTER (W.), ZINNEMAN (H.H.)

Bacteremia and candida septicemia.

Review of 185 cases during a four year period.

Minn. Med., 1967, 50, 1489-1499.

123. SATGE (P.), VIALATTE (J.), CAVALIER (M.)

Infections généralisées à *Candida Albicans* chez l'enfant.

A propos de 17 observations.

Sem. Hôp., Paris 1967, 43, 2856-2864.

124. SCHNEEGAN (E.), LITZ (A.), ROHMER (A.), HAARSCHEN (A.)
et ESCHAMBRENNER (A.)

Candidoses et antibiotiques au cours du traitement des infections du nourrisson.

Arch. Franç. Péd. 1958, 15, 716-720.

125. SCURO (L.A.) et PRATESI (G.)

Candidose généralisée au cours d'un traitement antibiotique. Guérison.

Policlinico (sez. prat.) 17 fév. 1958, 65, n°7, 243-248.

126. SEELIG (M.S.)

Mechanisms by which antibiotics increase the incidence and severity of candidiasis and after the immunological défenses.

Bact. Rev. 1966, 30, 442-459.

127. SOLER-BECHARA (J.), SOSCIA (J.L.), KENNEDY (R.J.) et GRACE (W.J)

Endocardite à candida.

Am. J. Cardiol. juin 1964, 13, n°6, 820-824.

128. STAIB (F.), STRODER (J.), LANGE (F.C.) et Coll.

La septicémie à candida du nouveau-né et de l'enfant.
Bull. Soc. Franç. Mycol. Med., 1968, 13, 22.

129. TARKKANEN (A.), TOMMILA (V.), VALLE (D.), RAIPIO (I.)

Endogenous fungus endophthalmitis due to Candida Albicans.
Brit. J. Ophthal. 1967, 51, 188-192.

130. TASCHDJIAN (Cl.), TONI (E.F.), HSU (K.C.), SEELIG (M.S.),
CUESTA (M.B.), KOZINN (P.J.)

Immunofluorescence studies of candida in human réticulo-
endothelial phagocytes : implications for immunogenesis
and pathogenesis of systemic candidiasis.
Amer. J. Clin. Pathol. U.S.A. 1971, 56, n°1, 50-58,
bibl. (29 réf.).

131. TASCHDJIAN (Cl.), KOZINN (P.J.), FINK (H.), CUESTA (M.),
CAROLINE (L.) and KANTROWITZ (A.B.)

Post mortem studies of systemic candidiasis.
J. Diagnostic validity of precipitin reaction and probable
origin of sensitization to cytoplasmic candidal antigens.
Sabouraudia 7, 110-117.

132. TASSEL (D.), MORTON (A.), MADOFF (M.A.)

Treatment candida sepsis and cryptococcus meningitis
with 5 fluorocytosine. A new antifungal agent.
J.A.M.A. 1968, 206, 830-832.

133. TRAISSAC (F.J.), LEGER (H.), PACCALIN (J.), DELMON (G.)
et AYIN (A.)

A propos d'une observation de candidose généralisée de
l'adulte , pathologie, à transfert de responsabilité.
Bordeaux Med., mars 1969, 2, n°3, 551-558.

134. UTZ (J.P.)

Recognition and current management of the systemic mycosis.
Medical clinics of North America 1967, 51, 519-527.

135. UTZ (J.P.)

L'endocardite à candida.

Rev. Lyonnaise de Med., 1963, 12, 1003-1010.

136. VIALLEFONT (H.), JEAN (R.), MEYLAN (F.), COSTEAU (J.),
RIOUS (J.A.)

Intérêt de l'examen ophtalmologique dans les septicémies
à Candida Albicans.

Bull. Soc. Fr. Mycol. Med. 1968, 13, 20.

137. VIALATTE (J.), MEYER (B.), COTLENKO (Mme), RAVERDY et
DROUHET (E.)

Arthrite suppurée du genou à Candida Albicans chez un nour-
risson au cours d'une moniliase généralisée.

Arch. Fr. Péd. 1960, 17, 1214-1218.

138. VIALATTE (J.), SATGE (P.), ROIDOT (M.) et MESCHAKA (G.)

Un cas de septicémie à Candida Albicans avec lésions
rétiniennes et endocardite. Guérison.

Arch. Franç. Péd., oct. 1961, 18, n°9, 1211-1216.

139. VIC DUPONT (V.), AUGUSTIN (M.) et GRIVOIS (H.)

Septicémies à levures.

Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1964, 115, 131-143.

140. VIC DUPONT (V.), CARTIER (F.), MARGAIRAZ (A.), MONSALLIER,
POCIDALO (J.J.), COULAUD (J.P.)

Les septicémies. Complications des cathétérismes veineux
de perfusion. Etude de 27 observations de la Clinique des
Maladies Infectieuses de l'Hôpital Claude BERNARD.

Bull. et Mem. Soc. Hôp. Paris 1966, n°2, 117, 89-102.

141. VIC DUPONT (V.), COULAUD (J.P.)

Septicémie des cathéters veineux de perfusions.

Sem. Thérapeutique, 4, avril 1968, 253-256.

142. VIC DUPONT (V.), COULAUD (J.P.) et DELRIEU (F.)

Les septicémies à candida. Aspects étiologique, clinique
et thérapeutique, d'après 30 observations.

Presse Med. 30 mars 1968, 76, n°16, 747-750.

143. VINCE (S.)

Generalized endogenous mycosis in childhood.

The Medical Journal of Australia, 1959, 2, 144.

144. WESSLER (S.), BROWNE (H.R.)

Candida Albicans (monilia albicans) infection with blood stream
invasion : report of a case with strain clinically resistant to
sulfonamide drugs and to penicillin in vitro.

Ann. Intern. Med., 1945, 22, 886-890.

145. WILLIAMS (R.J.), CHANDLER (J.G.)

Candida septicemia.

Arch. Surg. U.S.A., 1971, 103, n°1, 8-11, bibl. (11 réf.).

146. WILSON (R.M.)

Importance de la candidasémie.

Deutsche Med. Wschr. 26 av. 1968, 93, n°17, 881-882.

147. WOLTER (J.R.)

Endogenous fungus endophthalmitis.

Arch. Ophthal (Chicago), 1962, 68, 337-340.

148. WORMS (R.)

Les complications septicémiques des cathétérisations
intraveineuses prolongées.

Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 117, 1966, 2, 103-106.

149. ZIMMERMAN (L.E.)

Fatal funque infection. Complicating other diseases.

Amer. et Clin. Path. 1965, 25, 46-65.

